❖腹部影像学

Nomogram of CT radiomics and clinical indicators for predicting efficacy of immunotherapy combined with chemotherapy of gastric cancer

LI Qinglong[1], *ZHAN Pengchao*[2], *LIU Xing*[1], *LI Liming*[1], *XING Jingjing*[1], *LIANG Pan*[1], *GAO Jianbo*[1*]

(1. *Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou* 450052, *China*; 2. *Department of Radiology, the Third People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou* 450052, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To observe the value of nomogram of CT radiomics and clinical indicators for predicting efficacy of immunotherapy combined with chemotherapy of gastric cancer. **Methods** Totally 136 gastric cancer patients who underwent immunotherapy combined with chemotherapy were retrospectively collected and randomly divided into training set (n=96) and validation set (n=40) at the ratio of 7∶3. The therapeutic efficacy was evaluated, and the patients were categorized into response group and non-response group. Based on clinical data in training set, logistic regression was used to screen independent predictors of efficacy of combined therapy of gastric cancer and to develop a clinical model. Radiomics features of lesions in pre-treatment venous phase CT were extracted and screened to construct a radiomics model, then a combined model was built by integrating independent predictive factors, and its nomogram was drawn. The predictive performance of each model was assessed, and the calibration and clinical net benefit of combined model were evaluated. **Results** There were 77 cases in response group and 59 cases in non-response group. The area under the curve (AUC) of clinical, radiomics and combined models in training set was 0.711, 0.808 and 0.844, respectively, while in validation set was 0.670, 0.714 and 0.732, respectively. Except for combined model which had higher AUC in training set than clinical model (P=0.008), no significant difference of AUC of other models was found in training set and validation set (all P>0.05). The prediction results of combined model exhibited highly consistent to actual results, with excellent fitting performance and high clinical net benefit. **Conclusion** Nomogram of CT radiomics and clinical indicators could effectively predict efficacy of immunotherapy combined with chemotherapy of gastric cancer.

[**Keywords**] stomach neoplasms; immunotherapy; drug therapy; tomography, X-ray computed; radiomics

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2025.12.019

CT 影像组学联合临床指标列线图预测免疫联合化学治疗用于胃癌效果

李庆龙[1],詹鹏超[2],刘　星[1],李莉明[1],邢静静[1],梁　盼[1],高剑波[1*]

(1.郑州大学第一附属医院放射科,河南 郑州　450052;2.河南省直第三人民医院影像科,河南 郑州　450052)

[摘　要] **目的** 观察 CT 影像组学联合临床指标列线图预测免疫联合化学治疗(化疗)用于胃癌效果的价值。**方法** 回顾性收集 136 例接受免疫联合化疗的胃癌患者,按 7∶3 比例随机将其分为训练集(n=96)与验证集(n=40),并根据疗效划分应答组与无应答组。以 logistic 回归分析于训练集临床资料中筛选独立预测因子并构建临床模型。于治疗前静脉期

[第一作者] 李庆龙(1986—),男,河南开封人,硕士,主治医师。研究方向:腹部影像学。E-mail: liqinglong118@163.com

[通信作者] 高剑波,郑州大学第一附属医院放射科,450052。E-mail: cjr.gaojianbo@vip.163.com

[收稿日期] 2025-03-19　　[修回日期] 2025-09-17

CT 中提取及筛选组影像学特征并构建组学模型,联合前述独立预测因子构建联合模型并绘制列线图。评估各模型预测效能,以及联合模型的拟合度和临床净收益。**结果** 应答组 77 例、无应答组 59 例。临床模型、组学模型及联合模型在训练集的曲线下面积(AUC)分别为 0.711、0.808 及 0.844,在验证集分别为 0.670、0.714 及 0.732。联合模型在训练集的 AUC 高于临床模型(P=0.008),其他各模型在训练集和验证集的 AUC 差异均无统计学意义(P均>0.05)。联合模型预测结果与实际结果的一致性良好、拟合度优,且临床净收益较高。**结论** CT 影像组学联合临床指标列线图能有效预测免疫联合化疗用于胃癌效果。

[**关键词**] 胃肿瘤;免疫疗法;药物治疗;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(2025)12-2026-06

胃癌起病隐匿、进展迅速,多数病例确诊时已为进展期或晚期,失去根治性切除机会[1-3]。姑息性化学治疗(化疗)为治疗不可切除或转移性胃癌的主要方法,但其临床获益有限[4]。近年免疫治疗取得显著进展,程序性死亡受体-1(programmed death-1 receptor,PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed death ligand 1,PD-L1)抑制剂联合化疗已成为治疗胃癌的一线方法[5-6];但仅部分病例对当前免疫治疗方案表现出有效应答,总体客观缓解率 20%~50%[7-8],亟需准确甄别可能对免疫联合化疗产生积极应答的群体。本研究观察 CT 影像组学联合临床指标列线图预测免疫治疗联合化疗用于胃癌效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2020 年 6 月—2023 年 6 月郑州大学第一附属医院 136 例胃癌患者,男 102 例、女 34 例,年龄 29~86 岁、平均(61.2±12.6)岁;按 7∶3比例随机划入训练集(n=96)与验证集(n=40)。纳入标准:①经病理组织学证实为单发胃腺癌;②经多学科会诊无法行外科根治性手术;③接受 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗且至少完成 3 个周期;④于治疗前 1 周内接受腹部增强 CT 检查。排除标准:①曾接受其他抗肿瘤治疗;②图像质量不佳,无法准确识别或分割病灶。本研究经院伦理委员会批准(2021-KY-1070-002),豁免患者知情同意。

1.2 仪器与方法 嘱患者检查前空腹 12 h,于检查前 5~10 min 口服 1 200 ml 温开水。采用 GE Revolution CT 或 Siemens Somatom Force CT 机扫描腹部,范围从膈顶至耻骨联合层面。平扫结束后经外周静脉以流率 3.0~3.5 ml/s 注入对比剂碘海醇(350 mgI/ml)1.5 ml/kg 体质量,分别于其后 30 s、70 s采集动、静脉期增强图像。参数:管电压120 kVp,管电流自动调节(240~450 mA 或 100~250 mA),球管旋转时间 0.6 s或 0.5 s。采用标准算法重建图像,层厚及层间距均为 5 mm。

1.3 联合治疗方案 以 PD-1/PD-L1 抑制剂免疫治疗联合化疗为一线治疗方案。免疫治疗方案:①信迪利单抗,每 3 周静脉注射 1 次,剂量 200 mg;②纳武利尤单抗,每 2 周静脉注射 1 次,剂量 3 mg/kg 体质量。化疗方案主要包括 XELOX 方案(奥沙利铂、卡培他滨)和 FOLFOX 方案(奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶)。

1.4 收集资料及评估疗效 记录临床资料,包括肿瘤位置及治疗前癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen,CA)19-9、CA72-4、联合治疗周期,并以 CEA>5 ng/ml、CA19-9>37 U/ml 及 CA72-4>6.9 U/ml 判断相应指标升高。记录基于重建 CT 所测肿瘤长径、肿瘤厚度及临床 TNM 分期、临床分期。

于每个周期治疗前复查胸部及全腹部增强 CT,参照实体瘤免疫反应评价标准(immune response evaluation criteria in solid tumors,iRECIST)评估疗效[9]:免疫完全缓解(immune complete response,iCR)、免疫部分缓解(immune partial response,iPR)、免疫疾病稳定(immune stable disease,iSD)及免疫确认疾病进展(immune confirmed progressive disease,iCPD),将 iCR 及 iPR 归为应答组、iSD 及 iCPD 归为无应答组。

1.5 构建模型 由 1 名影像科主治医师(医师 A)采用 3D Slicer 5.0.2 软件(https://www.Slicer.org/)于静脉期 CT 显示肿瘤最大层面及其上、下层面中手动勾画病灶 ROI,并经融合获得病灶 3D ROI(图 1),必要时提请 1 名具有 30 年腹部影像学诊断经验的主任医师(医师 B)审核;提取病灶影像组学特征。间隔 2 周随机选择 30 例,由医师 A 及另 1 名影像科医师(医师 C)以相同方法重复上述步骤。利用组内相关系数(intra-class correlation coefficient,ICC)筛选观察者内及其间一致性较高特征(ICC≥0.75)并行 Z-score 标准化处理。基于训练集数据采用最大相关最小冗余(maximum relevance minimum redundancy,mRMR)算法筛选特征,经最小绝对收缩和选择算子

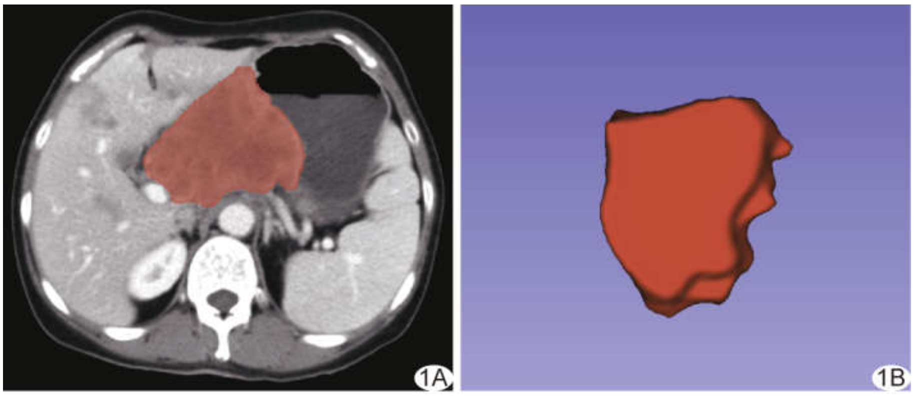

图 1　基于静脉期 CT 勾画病灶 ROI(红色区域)示意图(A)并获得病灶 3D ROI(B)

(least absolute shrinkage and selection operator，LASSO)算法和 10 折交叉验证获得最优特征，用于构建组学模型并计算影像组学评分(Radscore)。以单及多因素 logistic 回归分析于训练集临床及病灶常规 CT 表现中筛选独立预测因子以构建临床模型并联合 Radscore 构建联合模型，绘制其列线图。

1.6　统计学分析　采用 R 语言进行统计学分析。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态计量资料，行独立样本 t 检验；以中位数(上下四分位数)表示偏态计量资料，行 Mann-Whitney U 检验。采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法比较计数资料。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic，ROC)曲线，计算其曲线下面积(area under the curve，AUC)，评估各模型预测效能；以 DeLong 检验比较 AUC。利用校准曲线及 Hosmer-Lemeshow 检验评价联合模型预测概率和真实概率的一致性及拟合优度，以决策曲线分析评价联合模型的临床有效性。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

136 例中，应答组 77 例、无应答组 59 例。训练集含 54 例应答、42 例无应答；验证集含 23 例应答、17 例无应答。集间临床资料及病灶常规 CT 表现差异均无统计学意义(P 均>0.05)，见表 1。

2.1　构建模型　logistic 回归分析显示，CA72-4($OR=0.256$，$P=0.006$)及治疗周期($OR=1.236$，$P=0.028$)均为联合治疗有应答胃癌的临床独立预测因子(表 2)，以之构建临床模型。

基于训练集病灶 3D ROI 共提取 851 个影像组学特征，经 ICC 检验保留 714 个，经 mRMR 选出 200 个特征，再以 LASSO(图 2)选出 11 个最优特征，包括 wavelet. LLL_firstorder_Uniformity、original_ngtdm_Contrast、wavelet. HLL_firstorder_Kurtosis、wavelet. HHL_glcm_Imc1、wavelet. HHH_glszm_LargeAreaEmphasis、wavelet. HLL_ngtdm_Contrast、wavelet. HLL_firstorder_Median、wavelet. HHL_ngtdm_Busyness、wavelet. HLH_firstorder_Median、wavelet. LLL_firstorder_Maximum 及 wavelet. HLH_firstorder_Kurtosis，其系数分别为 0.190、−0.005、0.477、−0.016、−10.973、−0.136、−0.011、−0.164、0.352、−0.314 及 0.057，以之构建组学模型，并基于 Radscore 及临床独立预测因子构建联合模型，其列线图见图 3。

2.2　评估模型效能　临床、组学及联合模型在训练集的 AUC 分别为 0.711、0.808 及 0.844，在验证集分别为 0.670、0.714 及 0.732(图 4、表 3)。联合模型在训练集的 AUC 高于临床模型($Z=2.639$，$P=0.008$)；组

表 1　136 例胃癌患者临床资料及病灶常规 CT 表现比较

集别	年龄(岁)	性别(例)		部位(例)				CEA 升高(例)	CA19-9 升高(例)	CA72-4 升高(例)
		男	女	贲门	胃体	胃窦	≥2/3 胃			
训练集(n=96)	60.1±13.2	71	25	37	31	19	9	36	24	37
验证集(n=40)	64.0±10.7	31	9	15	11	10	4	20	12	13
$Z/t/\chi^2$ 值	−1.786	0.047		0.589				1.342	0.151	0.222
P 值	0.077	0.828		0.899				0.247	0.697	0.638

集别	治疗周期	肿瘤长径(mm)	肿瘤厚度(mm)	临床 T 分期(例)		临床 N 分期(例)		临床 M 分期(例)		临床分期(例)	
				T3	T4	N0	N+	M0	M+	Ⅲ	Ⅳ
训练集(n=96)	6(4,8)	65.71(47.80,82.84)	18.89(14.77,22.80)	17	79	18	78	40	56	26	70
验证集(n=40)	6(4,8)	62.63(50.39,70.52)	19.07(16.21,24.22)	6	34	8	32	14	26	10	30
$Z/t/\chi^2$ 值	−0.570	0.596	−0.860	0.018		<0.001		0.283		0.001	
P 值	0.569	0.551	0.390	0.894		>0.999		0.595		0.970	

表2　以logistic回归分析基于训练集筛选联合治疗胃癌效果的独立预测因子

参数项（参考水平）	单因素		多因素	
	*OR*值（95%*CI*）	*P*值	*OR*值（95%*CI*）	*P*值
年龄（岁）	1.018（0.112，9.261）	0.260	—	—
性别（男）	0.637（0.096，4.212）	0.335	—	—
肿瘤部位（贲门）				
胃体	0.348（0.006，20.114）	0.039	0.408（0.017，9.967）	0.103
胃窦	0.470（0.037，5.934）	0.196	0.882（0.603，1.291）	0.846
≥2/3胃	0.338（0.021，5.508）	0.155	0.268（0.012，5.956）	0.114
CEA（正常）	1.145（0.613，2.139）	0.750	—	—
CA19-9（正常）	0.571（0.056，5.778）	0.238	—	—
CA72-4（正常）	0.350（0.003，40.541）	0.015	0.256（0.001，58.209）	0.006
治疗周期	1.176（0.020，68.522）	0.038	1.236（0.017，91.858）	0.028
肿瘤长径（mm）	0.999（0.711，1.403）	0.862	—	—
肿瘤厚度（mm）	1.058（0.027，41.248）	0.062	—	—
临床T分期（T3）	0.473（0.037，5.989）	0.195	—	—
临床N分期（N0）	0.966（0.849，1.099）	0.947	—	—
临床M分期（M0）	1.091（0.725，1.642）	0.835	—	—
临床分期（Ⅲ）	0.923（0.657，1.297）	0.862	—	—

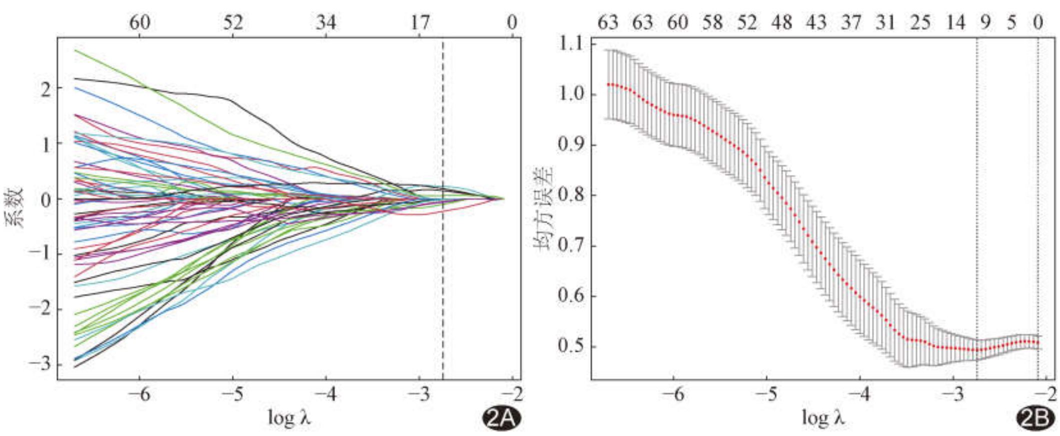

图2　以LASSO回归及10折交叉验证筛选胃癌CT组学特征　A.以LASSO回归算法筛选特征；B.采用10折交叉验证确定调优参数λ，筛选出11个最优特征

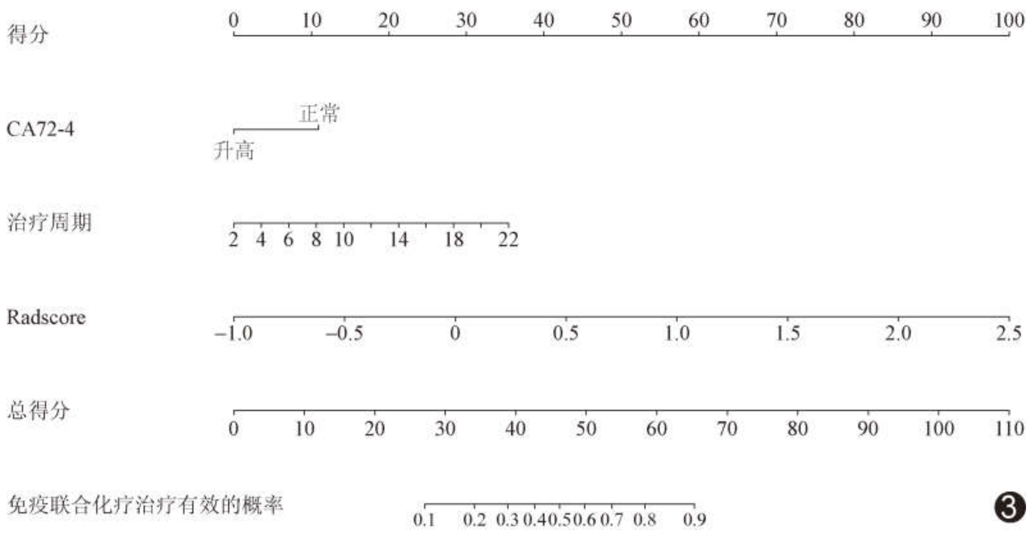

图3　联合模型列线图

学模型在训练集的AUC与其他模型，以及3个模型在验证集的AUC两两比较差异均无统计学意义（Z＝0.297～1.473，P均＞0.05）。联合模型预测结果与实际结果的一致性较好（图5A），拟合度均良好（P＝0.770、0.238），且临床获收益较高（图5B）。

3　讨论

为精准治疗胃癌，利用可靠的生物标志预测疗效并指导个体化治疗至关重要。研究[10]证实PD-L1表达、微卫星不稳定及EB病毒感染状态对治疗胃癌效果具有预测价值，但对其尚无统一评估标准[11]，难以重复检测[12]、缺乏前瞻性验证，且多依赖活检或手术标本，存在并发症风险，流程繁琐且成本昂贵。影像组学对于预测胃癌疗效具有重要价值。LIANG等[13]基于CT影像组学和临床病理危险因素构建列线图模型以预测PD-1抑制剂治疗胃癌效果，其在训练集和验证集的AUC分别为0.865和0.778。LI等[14]报道，以基线和首次随访所获瘤内和瘤周CT组学特征、尤其δ

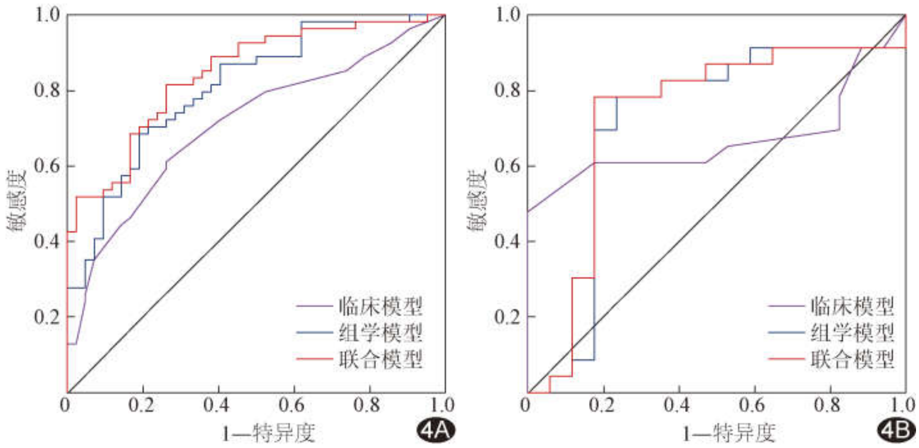

图 4　各模型预测联合治疗胃癌效果的 ROC 曲线　A. 训练集；B. 验证集

表 3　各模型预测胃癌联合治疗效果的效能

模型	集别	敏感度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	准确率(%)
临床模型	训练集	61.11	73.81	0.711(0.608,0.814)	66.67
	验证集	47.83	100	0.670(0.493,0.847)	70.00
组学模型	训练集	68.52	80.95	0.808(0.722,0.894)	73.96
	验证集	78.26	76.47	0.714(0.527,0.900)	77.50
联合模型	训练集	81.48	73.81	0.844(0.768,0.921)	78.12
	验证集	78.26	82.35	0.732(0.551,0.912)	80.00

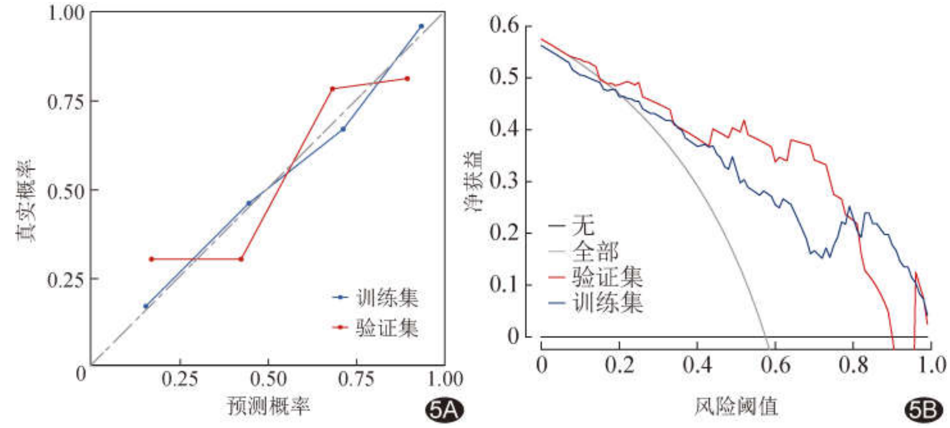

图 5　联合模型预测联合治疗胃癌效果的校准曲线(A)和决策曲线分析图(B)

组学特征可有效预测免疫治疗Ⅳ期胃癌患者无进展生存期。

本研究结果显示，CA72-4 及治疗周期均为联合治疗胃癌效果的临床独立预测因子：CA72-4 为胃肠道肿瘤常用血清标志物，其升高通常提示更高的肿瘤负荷及更差的预后；联合用药周期越长，患者获益可能越大。本研究基于静脉期 CT 选出 11 个以小波纹理为主的组学特征以量化胃癌异质性，其中正值系数最高的特征 wavelet. HLL_firstorder_Kurtosis 与肿瘤内部灰度分布的尖峰性相关，反映局部高对比度但相对集中的纹理模式可能与更佳疗效有关；而绝对值最高的负系数特征 wavelet. HHH_glszm_LargeAreaEmphasis 代表图像高频分量中大面积连通区域的分布，可能对应致密纤维化或免疫抑制基质，与治疗抵抗密切相关。组学模型在训练集和验证集的 AUC 分别为 0.808 和 0.714，展现出良好预测效能；联合模型的 AUC 分别为 0.844 和 0.732，其在验证集的 AUC 较训练集有所下降，在训练集的 AUC 高于临床模型而与组学模型无明显差异，在验证集则与其他模型均无明显差异，可能归因于以有限样本量训练模型，以及两集之间的数据分布异质性。尽管如此，联合模型的预测结果与实际结果的一致性良好，临床净收益较高，表明 CT 影像组学联合临床指标对预测联合治疗胃癌效果具有应用价值。

综上，CT 影像组学联合临床指标列线图能有效预测联合治疗胃癌效果。本研究的主要局限性在于为单中心、回顾性分析，样本量有限，治疗方案不完全一致，且缺乏外部验证，有待后续进一步完善。

利益冲突：全体作者声明无利益冲突。

作者贡献：李庆龙研究设计和实施、撰写和修改文章；詹鹏超统计分析、修改文章；刘星研究实施、图像处理；李莉明研究实施、图像处理；邢静静研究实施、图像分析；梁盼图像分析；高剑波指导。

[参考文献]

[1] MORGAN E, ARNOLD M, CAMARGO M C, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study[J]. EClinicalMedicine, 2022,47:101404.

[2] 李庆龙,詹鹏超,邢静静,等.临床资料联合 CT 影像组学特征评估胃癌程序性死亡配体 1 状态[J].中国医学影像技术,2024,40(9):1371-1376.

[3] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024,74(3):229-263.

[4] JANJIGIAN Y Y, KAWAZOE A, BAI Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: Interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2023,402(10418):2197-2208.

[5] WANG F H, ZHANG X T, TANG L, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023 [J]. Cancer Commun (Lond), 2024,44(1):127-172.

[6] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022,20(2):167-192.

[7] HUANG W, XIONG W, TANG L, et al. Non-invasive CT imaging biomarker to predict immunotherapy response in gastric cancer: A multicenter study[J]. J Immunother Cancer, 2023,11(11):e007807.

[8] ZHAN P C, YANG S, LIU X, et al. A radiomics signature derived from CT imaging to predict MSI status and immunotherapy outcomes in gastric cancer: A multi-cohort study[J]. BMC Cancer, 2024,24(1):404.

[9] NELLES C, GRÄF M, BERNARD P, et al. Real-world response assessment of immune checkpoint inhibition: Comparing iRECIST and RECIST 1.1 in melanoma and non-small cell lung cancer patients[J]. Eur Radiol, 2025,35(4):2084-2093.

[10] PONIEWIERSKA-BARAN A, SOBOLAK K, NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ P, et al. Immunotherapy based on immune checkpoint molecules and immune checkpoint inhibitors in gastric cancer-narrative review[J]. Int J Mol Sci, 2024,25(12):6471.

[11] 姜玉娟,田艳涛.胃癌免疫治疗疗效预测相关标志物的研究进展[J].中华医学杂志,2024,104(16):1431-1436.

[12] 詹鹏超,李莉明,吕东博,等.临床及CT影像组学特征预测胃癌微卫星高度不稳定状态[J].中国医学影像技术,2024,40(1):77-82.

[13] LIANG Z, HUANG A, WANG L, et al. A radiomics model predicts the response of patients with advanced gastric cancer to PD-1 inhibitor treatment[J]. Aging (Albany NY), 2022,14(2):907-922.

[14] LI J, CHEN Z, CHEN Y, et al. CT-based delta radiomics in predicting the prognosis of stage Ⅳ gastric cancer to immune checkpoint inhibitors[J]. Front Oncol, 2023,12:1059874.