

❖腹部影像学

CT radiomics for preoperatively predicting lymphovascular invasion of gastric cancer

LI Wuchao^{1,2}, CHEN Qi³, JIANG Yi³, WANG Rongpin^{1,2*}

(1. Department of Radiology, 3. Department of Information, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China; 2. Key Laboratory of Intelligent Medical Image Analysis and Precision Diagnosis in Guizhou Province, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of CT radiomics for preoperative prediction of gastric cancer lymphovascular invasion. **Methods** Totally 181 patients with gastric cancer confirmed by surgical pathology were retrospectively collected and randomly divided into training set ($n=120$) and verification set ($n=61$). Firstly, the tumor area was delineated and segmented, and the radiomics features were extracted based on enhanced CT venous phase images. Then, the training set was used to screen features associated with lymphovascular invasion, and a radiomics signature was built. Finally, the model was validated based on the verification set, and ROC curve and calibration curve were used to assess the model's predictive power and fit assessment. **Results** Seven radiomics features most relevant to lymphovascular invasion of gastric cancer were extracted and used to build the radiomics signature. The AUC of the training set was 0.742 ($P=0.001$, 95% CI [0.652, 0.831]), of the verification set was 0.727 ($P=0.002$, 95% CI [0.593, 0.853]). The optimal threshold based on the training set was 0.422. The accuracy, sensitivity and specificity of the model in the training set was 0.708, 0.586 and 0.806, respectively. This threshold was used for the verification set with accuracy, sensitivity, and specificity of 0.689, 0.519 and 0.824, respectively. The calibration curve showed that the radiomics signature had a good fit in both the training set and the verification set (both $P>0.05$). **Conclusion** CT radiomics can be used as a novel non-invasive imaging method for preoperatively predicting lymphovascular invasion in gastric cancer.

[Keywords] stomach neoplasms; lymphovascular invasion; tomography, X-ray computed; radiomics

DOI:10.13929/j.1003-3289.201901004

基于 CT 影像组学术前预测胃癌淋巴血管侵犯

李武超^{1,2}, 陈琦³, 蒋仪³, 王荣品^{1,2*}

(1. 贵州省人民医院放射科, 3. 信息科, 贵州 贵阳 550002; 2. 贵州省智能医学影像分析与精准诊断重点实验室, 贵州 贵阳 550002)

[摘要] **目的** 探讨基于 CT 影像组学术前预测胃癌淋巴血管侵犯的价值。 **方法** 回顾性收集经手术病理证实的 181 例胃癌患者, 将其随机分为训练集 ($n=120$) 和验证集 ($n=61$)。首先基于增强 CT 静脉期图像分割肿瘤区域并提取影像组学特征; 然后利用训练集筛选与淋巴血管侵犯相关特征, 构建影像组学标签; 最后基于验证集验证模型, 采用 ROC 曲线及校准曲线评估模型的预测效能及拟合度。 **结果** 最终提取 7 个与胃癌淋巴管血管侵犯最相关的影像组学特征构建影像组学标签, 其在训练集的 ROC 曲线 AUC 为 0.742 [$P=0.001$, 95% CI(0.652, 0.831)], 验证集 AUC 为 0.727 [$P=0.002$, 95% CI(0.593, 0.853)]。基于训练集所得最优阈值为 0.422, 模型在训练集中的准确率、敏感度和特异度分别为 0.708、

[基金项目] 贵州省科技计划项目(黔科合基础[2016]1096)、贵州省高层次创新型人才培养(GZSYQCC[2015]001)、贵州省人民医院博士基金(GZSYBS[2015]02)、贵州省人民医院青年基金(QZSYQN[2015]01)。

[第一作者] 李武超(1989—), 男, 贵州都匀人, 硕士, 主治医师。研究方向: 神经系统及腹部影像学诊断。E-mail: 376422304@qq.com

[通信作者] 王荣品, 贵州省人民医院放射科, 550002; 贵州省智能医学影像分析与精准诊断重点实验室, 550002。E-mail: wangrongpin@126.com

[收稿日期] 2019-01-02 **[修回日期]** 2019-05-08

0.586、0.806,将此阈值用于验证集,其准确率、敏感度和特异度为 0.689、0.519、0.824。校准曲线显示影像组学标签在训练集及验证集均具有较好的拟合度(P 均 >0.05)。结论 CT 影像组学可作为预测胃癌术前淋巴血管侵犯提供的全新的无创影像学方法。

[关键词] 胃肿瘤;淋巴血管侵犯;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(2019)07-1057-04

胃癌是胃黏膜上皮细胞起源的恶性肿瘤,在我国男性胃癌发病率仅次于肺癌,居恶性肿瘤的第 2 位,女性发病率居第 4 位^[1]。手术切除是胃癌主要的治疗方式,但术后 5 年生存率仅约 30%^[2]。淋巴血管侵犯是指肿瘤周围间质淋巴管及动静脉存在肿瘤细胞浸润,是胃癌转移、复发及预后较差的独立预测因子^[3-4],因此术前准确评估及判断淋巴血管侵犯对于个性化诊疗具有重要价值,但目前 CT、MRI、胃镜超声等常规影像学检查技术尚不能实现术前诊断。影像组学基于医学成像高通量提取海量数据信息,可将医学影像图像转化成为可挖掘的特征数据,进而实现客观、定量分析疾病的生物学特征^[5]。本研究探讨 CT 影像组学对术前预测胃癌淋巴血管侵犯的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 9 月—2015 年 10 月我院收治并经手术病理证实的 181 例胃癌患者,男 123 例,女 58 例,年龄 22~85 岁,平均(58.7±11.7)岁。纳入标准:①接受根治性胃癌切除术;②病理确诊为胃癌;③术后病理可确定有无淋巴血管侵犯;④术前 20 天内接受腹部增强 CT 检查。排除标准:①术前接受治疗(放射治疗、化学治疗或放化疗);②无完整 CT 图像,或图像质量较差无法评估;③临床病理信息不完整。根据术后病理结果,181 例中,96 例存在淋巴血管侵犯,85 例无淋巴血管侵犯。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Somatom Definition Flash 双源 CT 扫描仪,CARE kV 管电压及 CARE Dose4D 管电流最优自动调节技术,参考管电压为 120 kV,参考管电流为 180 mAs;FOV 350 mm×350 mm,矩阵 512×512,准直器宽 64×0.6 mm,螺距 1.0,旋转时间 0.5 s,重建层厚 5 mm。对比剂采用优维显(370 mgI/ml),以高压注射器经肘静脉注射,剂量 1.5 ml/kg 体质量,流率 3.5 ml/s,随后以相同流率注射 20 ml 生理盐水。于注射对比剂后 25~30 s 和 60 s 分别行动脉期和静脉期扫描。

1.3 图像分割 基于 CT 静脉期图像勾画 ROI。以 DICOM 格式导出图像,由 2 名具有 10 年以上腹部影像学诊断经验的放射科医师 A 和 B 协同选择肿瘤最

大层面并确定轮廓,如不能达成一致,则由另 1 名有 22 年腹部诊断经验的放射科医师 C 进行判断。最终由医师 A 基于 ITK-SNAP(www.itk-snap.org)软件于肿瘤最大层面沿肿瘤轮廓手动勾画 ROI,见图 1。

1.4 组内及组间影像组学特征可重复性评估 随机选择 30 例 CT 图像,由医师 A 间隔 2 周各勾画 1 次 ROI,医师 B 勾画 1 次 ROI,分别提取影像组学特征,采用组内相关系数(interclass correlation coefficient, ICC)评价影像组学提取特征的一致性。ICC >0.75 为一致性较好。

1.5 特征选择和组学标签建立 按 2:1 比例将 181 例随机分为训练集和验证集,进行模型训练及验证。采用开源的 PyRadiomics (<https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/index.html>)平台对训练集每个 ROI 进行特征提取,包括一阶特征、形状特征、灰度共生矩阵特征、灰度游程矩阵特征、灰度区域大小矩阵特征、相邻灰度差矩阵特征和灰度依赖矩阵特征。滤掉低方差和高共线性的特征之后,采用最大相关最小冗余算法进一步筛选,并以 t 检验得到对淋巴血管侵犯最有预测价值的影像组学特征。根据不同特征的回归系数,最终通过线性组合构建影像组学标签。

1.6 预测模型评估 采用 ROC 曲线和校准曲线检验模型的预测效能及拟合度,以评估该模型对于淋巴血管侵犯的预测效果。对校准曲线使用 1 000 次自举重采样进行修正,然后使用 Hosmer-Lemeshow 检验进行评价, $P>0.05$ 为该模型与理想模型的拟合程度高。在训练集和验证集中分别进行影像组学模型预测效能评估,并基于训练集的最优阈值计算模型的准确率、敏感度和特异度。

1.7 统计学分析 采用 R 软件 3.4.3 版(<http://www.r-project.org>)进行统计分析。以两独立样本 t 检验比较训练集与验证集患者年龄的差异,以 χ^2 检验比较患者间性别、TNM 分期和淋巴血管侵犯的差异。使用 R 软件中的“caret”包过滤低方差和高共线性特征,以“mRMRe”包用来实现最大相关最小冗余算法,“pROC”包绘制 ROC 曲线,“rms”包绘制校准曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

训练集 120 例,男 80 例,女 40 例,年龄 31~84 岁,平均(58.8±12.0)岁;其中淋巴血管侵犯阳性 62 例(62/120,51.67%),阴性 58 例(58/120,48.33%);TNM 分期 I 期 4 例,II 期 37 例,III 期 79 例。验证集 61 例,男 43 例,女 18 例,年龄 30~85 岁,平均(58.3±11.3)岁;其中淋巴血管侵犯阳性 34 例(34/61,55.74%),阴性 27 例(27/61,44.26%);TNM 分期 I 期 4 例,II 期 12 例,III 期 45 例。训练集与验证集患者性别($\chi^2=0.272, P=0.602$)、年龄($t=0.255, P=0.799$)、TNM 分期($\chi^2=3.184, P=0.204$)及淋巴血管侵犯占比($\chi^2=0.269, P=0.604$)差异均无统计学意义。

2.1 影像组学特征提取可重复性评估 基于医师 A 两次勾画 ROI 提取的影像组学特征具有较好的组内一致性,ICC 为 0.812~0.977;基于医师 A 和医师 B 勾画 ROI 提取的影像组学特征也具有较好的组间一致性,ICC 为 0.761~0.969。

2.2 影像组学标签构建 基于每例胃癌患者 CT 静脉期 ROI 共提取 1 479 个特征,以 R 软件滤掉低方差和高共线性特征后,特征缩减到 120 个,再以最大相关最小冗余算法筛选出 15 个特征,并以 t 检验进一步筛选,继而获得 7 个对胃癌淋巴管血管侵犯最有预测价值的影像组学特征,包括 2 个一阶特征(square_firstorder_InterquartileRange 和 original_firstorder_InterquartileRange)、1 个形状特征(original_shape_Elongation)、2 个灰度共生矩阵特征(square_glcm_Imc1 和 wavelet_HHH_glcm_MaximumProbability)和 2 个灰度区域大小矩阵特征(wavelet_LHH_glszm_SmallAreaEmphasis 和 original_glszm_SmallAreaEmphasis)。最后,基于每个特征对应的回

归系数,线性组合构建影像组学标签,构建公式为: $y_i=\alpha_i x_i+\beta$,其中 α_i 表示特征值, x_i 表示回归系数, β 表示截距。

2.3 模型预测胃癌淋巴管血管侵犯的效能 在训练集中,影像组学标签预测胃癌淋巴管血管侵犯的 ROC 曲线 AUC 为 0.742 [$P=0.001, 95\% CI(0.652, 0.831)$],验证集的 AUC 为 0.727 [$P=0.002, 95\% CI(0.593, 0.853)$],见图 2。基于训练集所得最优阈值为 0.422,模型在训练集中的准确率、敏感度和特异度为 0.708、0.586、0.806;将此阈值用于验证集,其准确率、敏感度和特异度分别为 0.689、0.519 和 0.824。采用校准曲线评估该模型的拟合度,均显示较好的拟合度(训练集 $P=0.370$,验证集 $P=0.604$),见图 3。

3 讨论

影像组学最早由荷兰 Philippe Lambin 教授^[6]于 2012 年提出,是一种新兴的影像分析方法,其目的是利用大数据分析技术,从影像数据中挖掘可量化病变的海量特征,并构建特征性影像组学标签,以期解析影像与基因、病理、临床的潜在关联^[6-7]。CT 是影像学检查胃癌最重要的方法之一,针对基于 CT 的影像组学在胃癌分级分期、预测预后及评估疗效等方面已进行了初步研究^[8-11],但既往研究主要基于各中心内部开发的软件,缺乏标准化的图像处理流程及统一的特征定义,无法实现不同数据集之间的共享和对比。针对以上不足,本研究采用开源的 PyRadiomics 平台进行图像处理及特征提取,以期为模型的推广和临床应用奠定良好基础^[12]。

淋巴管血管侵犯是胃癌患者预后不良的重要因素,术前准确评估有助于实现个性化诊疗。有学者^[4]基于 CT 对术前淋巴结血管侵犯进行了探索性研究。Yin 等^[13]提出增强 CT 动脉期、动脉-门静脉期对比增

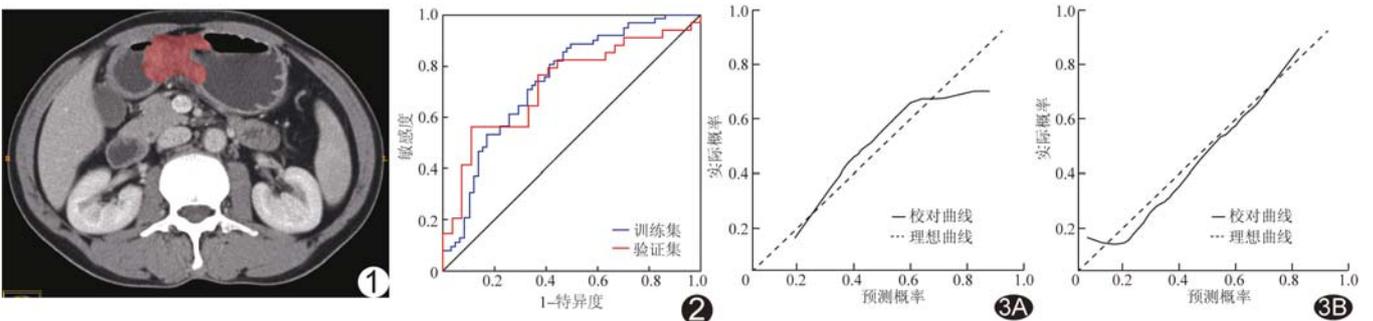


图 1 基于肿瘤最大层面沿肿瘤轮廓手动勾画 ROI 示意图 图 2 影像组学标签预测胃癌淋巴管血管侵犯的 ROC 曲线 图 3 影像组学标签的校准曲线 A. 训练集; B. 验证集

强率与血管侵犯相关,而静脉期对比增强率与淋巴管侵犯有关;此外, Komori 等^[14]研究发现,动脉期胃癌病变与正常胃壁强化比与淋巴血管侵犯具有相关性。虽然上述研究表明胃癌 CT 征象有望提示淋巴血管侵犯,但由于纳入病例较少,且仅为相关性分析,未能实现有效预测淋巴血管侵犯。Ma 等^[15]基于 282 例胃癌患者进一步探讨 CT 征象对淋巴血管侵犯的预测能力,结果显示门静脉期 CT 值具有最好预测价值,但该研究未对模型进行验证,同时人为测量可能会存在选择偏倚。针对以上不足,本研究以病变最大层面作为 ROI,提高勾画的鲁棒性,同时进行了组内及组间提取特征的一致性检验,以保证提取特征的可重复性;并将患者分为训练集和验证集,分别对模型进行构建、验证和优化,以提高模型在临床应用中的泛化能力和鲁棒性。

基于本研究的影像组学模型,训练集和验证集均表现出良好准确率,同时校准曲线一致性佳,通过最优阈值,该模型预测胃癌淋巴管血管侵犯的特异度明显高于既往研究^[16],但敏感度较低。笔者认为较高的特异度有利于术前评估,特别是新辅助化疗主要用于改善中、高危胃癌患者的生存及预后,因此准确的预后评估尤为重要;而较高的特异度可保证纳入患者淋巴血管侵犯的真阳性率,提高个体化药物疗效,同时有效规避假阳性导致的纳入低危患者,避免过度治疗损害。然而完美的预测模型应同时具有较高的敏感度和特异度,后续研究中将扩大样本量,以进一步提高模型的预测效能。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为单中心单机型回顾性分析,有待大样本、多中心、多机型前瞻性研究进一步验证模型的有效性;此外,本研究基于 5 mm 的重建层厚,在肿瘤最大层面进行 ROI 勾画及特征提取,但二维图像对肿瘤生物学特性的表征尚有不足,可能影响模型的预测能力。

总之,本研究基于 CT 影像组学实现了术前无创个体化预测胃癌淋巴血管侵犯,可为评估预后风险、制定个体化诊疗方案提供有力、客观的影像学依据。

[参考文献]

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016,66(2):115-132.

[2] Horasawa S, Matsui R, Kawasumi K, et al. The usefulness of outpatient pharmacy services in adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016,43(9):1091-1095.

[3] Li P, He HQ, Zhu CM, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with resectable gastric cancer: A large retrospective study from Southern China. *BMC Cancer*, 2015,15:370.

[4] Zhang CD, Ning FL, Zeng XT, et al. Lymphovascular invasion as a predictor for lymph node metastasis and a prognostic factor in gastric cancer patients under 70 years of age: A retrospective analysis. *Int J Surg*, 2018,53:214-220.

[5] Aerts HJ. The potential of radiomic-based phenotyping in precision medicine: A review. *JAMA Oncol*, 2016, 2 (12): 1636-1642.

[6] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*, 2012,48(4):441-446.

[7] 刘再毅,梁长虹.促进影像组学的转化研究. *中国医学影像技术*, 2017,33(12):1765-1767.

[8] Liu S, Liu S, Ji C, et al. Application of CT texture analysis in predicting histopathological characteristics of gastric cancers. *Eur Radiol*, 2017,27(12):4951-4959.

[9] Giganti F, Antunes S, Salerno A, et al. Gastric cancer: Texture analysis from multidetector computed tomography as a potential preoperative prognostic biomarker. *Eur Radiol*, 2017, 27 (5): 1831-1839.

[10] Liu S, Shi H, Ji C, et al. Preoperative CT texture analysis of gastric cancer: Correlations with postoperative TNM staging. *Clin Radiol*, 2018,73(8):756.e1-756.e9.

[11] 李齐英,张广风,王欣如,等.影像组学在胃癌中的研究进展. *中国医学影像技术*, 2019,35(2):286-289.

[12] Van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res*, 2017,77(21):e104-e117.

[13] Yin XD, Huang WB, Lu CY, et al. A preliminary study on correlations of triple-phase multi-slice CT scan with histological differentiation and intratumoral microvascular/lymphatic invasion in gastric cancer. *Chin Med J (Engl)*, 2011,124(3): 347-351.

[14] Komori M, Asayama Y, Fujita N, et al. Extent of arterial tumor enhancement measured with preoperative MDCT gastrography is a prognostic factor in advanced gastric cancer after curative resection. *AJR Am J Roentgenol*, 2013,201(2): W253-W261.

[15] Ma Z, Liang C, Huang Y, et al. Can lymphovascular invasion be predicted by preoperative multiphasic dynamic CT in patients with advanced gastric cancer? *Eur Radiol*, 2017, 27 (8): 3383-3391.

[16] Chen XL, Pu H, Yin LL, et al. CT volumetry for gastric adenocarcinoma: Association with lymphovascular invasion and T-stages. *Oncotarget*, 2018,9(15):12432-12442.