

论 著

基于增强CT影像组学在预测胃癌术前病理分级中的价值*

1.山东大学齐鲁医学院 (山东 济南 250021)

2.蚌埠市第三人民医院放射科

(安徽 蚌埠 233000)

3.蚌埠医学院第一附属医院放射科

(安徽 蚌埠 233000)

4.山东大学附属山东省立医院医学影像科

(山东 济南 250021)

王 雷^{1,2} 吴白龙² 王小雷³刘 强^{4,*}

【摘要】目的 探讨通过增强CT的影像组学特征在胃癌患者术前病理分级的预测价值。方法 回顾性研究192例经病理证实且有明确分级的胃癌患者，将其分为低分化组和中高分化组，随机分配为训练组(n=134)和验证组(n=58)，分别在动、静脉期图像上进行ROI的勾画并提取影像组学特征。在特征选择方面，选用了最小绝对收缩和选择算子回归以及迭代筛选的特征，最后使用支持向量机分类器构建了动脉期模型、静脉期模型以及动静脉期联合模型。使用受试者工作曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)用于评估模型的临床实用性。结果 最终建立了三种模型，分别是动脉期模型、静脉期模型及动静脉期联合模型。静脉期模型最终筛选出9个影像组学特征(训练组: AUC=0.872; 验证组: AUC=0.822)，较动脉期模型(训练组: AUC=0.830; 验证组: AUC=0.801)具有更高的预测准确性，动静脉期联合模型(训练组AUC=0.900; 验证组AUC=0.871)的预测准确性高于前两者。结论 基于增强CT的影像组学可以无创性地预测胃癌患者术前病理分级。

【关键词】影像组学; 胃癌; 病理分级

【中图分类号】R445.3; R735.2

【文献标识码】A

【基金项目】山东省自然科学基金(ZR2019MH106)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.12.045

The Value of Enhanced CT-Based Radiomics in Predicting Preoperative Pathological Grading of Gastric Cancer*

WANG Lei^{1,2}, WU Bai-long², WANG Xiao-lei³, LIU Qiang^{4,*}.

1.Shandong University Cheeloo College of Medicine, Jinan 250021, Shandong Province, China

2.Department of Radiology, Bengbu Third People's Hospital, Bengbu 233000, Anhui Province, China

3.Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China

4. Department of Medical Imaging, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the predictive value of radiomics features by enhanced CT in the preoperative pathological grading of gastric cancer patients. **Methods** A retrospective study of 192 patients with pathologically confirmed and graded gastric cancer was conducted, and they were divided into a low differentiation group, and a medium to high differentiation group, randomly assigned into a training group (n=134) and a validation group (n=58), and ROI was outlined and radiomics features were extracted on the arterial and venous phase images, respectively. For feature selection, minimum absolute contraction and selection operator regression and iterative screening of features were applied, and finally, arterial phase model, venous phase model, and combined arteriovenous phase model were constructed using support vector machine classifier. The subject operating curve (ROC) and area under the curve (AUC) were used to assess the clinical utility of the models. **Results** Three models have been developed: the arterial phase model, the venous phase model, and the combined arterial-venous phase model. The venous phase model finally screened nine radiomics features (training group: AUC=0.872; validation group: AUC=0.822) with higher prediction accuracy than the arterial phase model (training group: AUC=0.830; validation group: AUC=0.801), and the combined arteriovenous phase model (training group AUC=0.900; validation group AUC=0.871) had a higher prediction accuracy was higher than the first two. **Conclusion** CT-based radiomics can non-invasively predict preoperative pathological grading of gastric cancer patients.

Keywords: Radiomics; Gastric Cancer; Pathological Grading

胃癌是消化系统最常见的恶性病变之一，是全球癌症相关死亡的第三大原因^[1]。之前有研究发现病理分级影响胃癌患者的预后，分化程度不同的胃癌，在生物学行为及预后方面存在一定的差异性^[2]。目前，胃癌最有效的治疗方法是根治性胃切除术，对于局部晚期疾病的患者，通常在手术的同时进行辅助或新辅助治疗^[3]。目前，胃癌病理分化程度的诊断往往依赖于胃镜下的活检，这属于有创性检查，并且在病灶取样方面存在着一定的局限性。CT已广泛应用于胃癌患者的术前评估，有研究报告了CT在评估胃癌术前组织病理学T和N分期方面的有效性^[4]，但是CT无法明确胃癌患者的病理分级。影像组学能从影像图像上提取定量的特征，尤其是一些肉眼看不到或无法量化的特征^[5]。影像组学已应用于胃癌术前评估淋巴结转移、腹膜转移以及术后疗效评估等方面^[6-8]。但是，目前影像组学在胃癌术前病理分级中的预测较少，因此本研究旨在研究基于增强CT的影像组学预测胃癌术前病理分级的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析自2019年1月至2020年8月蚌埠医学院第一附属医院经临床诊断的胃癌患者346例。纳入标准：经病理证实的胃癌患者；术前一进行增强CT检查；术前未采取放化疗及其他方面治疗。排除标准：术前接受相关治疗方式；病理方面缺乏胃癌病理分级信息；增强CT图像病灶显示不清或者胃部充盈欠佳。最终，选取了192例胃癌患者纳入本研究，将其随机分为训练组(134例)和验证组(58例)。

【第一作者】王 雷，男，主治医师，主要研究方向：影像诊断学。E-mail: wanglei881704@163.com

【通讯作者】刘 强，男，主任医师，主要研究方向：影像诊断学。E-mail: liuqiangdoc@126.com

1.2 增强CT图像采集 所有患者在术前都接受了腹部对比度增强CT扫描。使用一台64排的GE Light Speed VCT和一台256排的GE Revolution CT行腹部增强CT扫描,患者取仰卧位,扫描范围为膈顶至肝脏下缘,扫描条件:管电压120kV,管电流350mA,扫描层厚5mm,层间距为5mm。从肘部静脉注射碘克沙醇,流速为3.5mL/s,剂量为1.0mL/kg。动脉期和门静脉期的CT扫描分别在注射后25s~35s和55s~75s进行。本研究使用了患者动脉期及静脉期病灶最大层面增强CT图像。

1.3 肿瘤分割和特征提取 患者术前的增强CT图像由一位5年以上腹部影像学诊断经验的影像科医生对所有胃癌患者病灶的感兴趣区(region of interest, ROI)进行勾画,遇到难以勾画的病例则在另一位高年资的副主任医师指导下完成勾画。在勾画前,该影像科医生已了解病灶的位置,然后分别从动脉期和静脉期CT增强图像上手动勾画ROI,在勾画时注意避开病灶正常组织和周围的脂肪组织。

使用“医准—达尔文”工作平台(<https://arxiv.org/abs/2009.00908>),在影像组学特征提取前,首先对两台及其采集的图像进行图像归一化处理动脉期及静脉期ROI提取影像组学特征,之后进行病灶勾画,完成勾画后将工作平台上所提取的影像组学特征分为八类:(1)一阶特征;(2)形状特征3D;(3)形状特征2D;(4)灰度共生矩阵特征;(5)灰度区域大小矩阵;(6)灰度游走矩阵;(7)相邻灰度差矩阵;(8)灰度依赖矩阵。为了提取更多的特征参数,我们用图像滤波器将原始图像转换为小波、对数及指数图像,最终分别在动脉期和静脉期各提取939个影像组学特征。

1.4 特征的提取和筛选 首先,使用最大绝对值归一化每个特征值,线性拉伸到 $[-1,1]$ 之间。由于最初的939个成像特征中有一些是冗余的,通过最优特征过滤(百分比)过滤对分类有重要意义的特征,用样本方差F值($f_classif$)评估特征和类别特征之间的线性相关性。然后,使用LASSO(the least absolute shrinkage and selection operator regression)逻辑回归来减少冗余数据并获得稳定的影像组学特征。

1.5 影像组学模型的构建及验证 最终动静脉期分别保留了12个和9个与病理分级密切相关的影像组学特征,分别构建动脉期模型和静脉期模型(图1),然后将动脉期和静脉期保留的21个特征联合构建一个联合模型,比较三者术前病理分级中的预测效能。在研究中对训练组进行建模,用验证队列数据进行验证其模型的稳定性。

1.6 统计学分析 本文中主要用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)和ROC曲线下面积(area under curve, AUC)来评价所构建模型的诊断效能。

2 结果

动、静脉期模型分别提取了939个放射组学特征,经过样本方差F值($f_classif$)和LASSO回归降维,分别从939个放射组学特征中初步选出低分化组和中高分化组之间具有统计学意义($P<0.01$)的188个特征。通过LASSO回归方法,分别从这188个特征中选出12个和9个具有各自非零系数的特征,进一步构建影像组学联合模型(图2)。每个特征的系数是由LASSO回归方法得出的,包括了6个一阶特征、3个形状特征、4个相邻灰度差矩阵、4个灰度共生矩阵、3个灰度区域大小矩阵和1个灰度依赖矩阵特征。训练组中(图3A),动脉期模型的AUC为0.830[95%置信区间(confidence interval, CI): 0.756~0.890];静脉期模型的AUC为0.872[95%CI: 0.803~0.923];动静脉期联合模型的AUC为0.900[95%CI: 0.836~0.945]。在验证组中(图3B),动脉期模型的AUC为0.801[95%CI: 0.676~0.895];静脉期模型的AUC为0.822[95%CI: 0.700~0.910];动静脉期联合模型的AUC为0.871[95%CI: 0.757~0.945]。本研究最终结果发现动静脉期联合模型对于术前胃癌病理分级的预测效能高于单纯动、静脉期模型,见图3。

3 讨论

本研究为了能够准确地预测进展期胃癌患者的术前病理分级,我们分别建立了动脉期模型和静脉期模型,比较两者之间的诊断效能,最后结合动脉期和静脉期最终筛选的影像组学特征构建了一个联合模型。联合模型诊断效能高于动、静脉期模型,说明基于影像组学动、静脉期所提取的特征构建联合模型对进展期胃癌患者的术前病理分级具有较好的预测价值。作为一种术前预测模型,并不是想取代病理诊断结果,而是在术前帮助临床医生辅助诊断,选择更为适合的个体化治疗方式。

影像组学最早是在2012年由荷兰的学者Lambin等^[9]首次提出的。影像组学是一个新兴的领域,它可将CT、MRI、PET-CT等影像学图像转化成可量化的图像特征,将大量的图像数据整合成传统影像不能实现的医疗数据^[10]。本研究中,模型的构建是基于支持向量机分类器,支持向量机是一种用于分类和回归的相关监督学习方法,在维数大于样本数的情况下表现出较好的性能^[10]。在以往的研究中,对于CT增强动脉期或静脉期选择勾画存在着争议,有研究者^[11-12]认为动脉期勾画能获得更好的结果,也有研究者^[13-14]认为静脉期勾画得到的结果更好,但是他们在研究中并没有进行对比研究。本文分别对动脉期和静脉期图像进行影像组学特征的提取并建立动脉期模型和

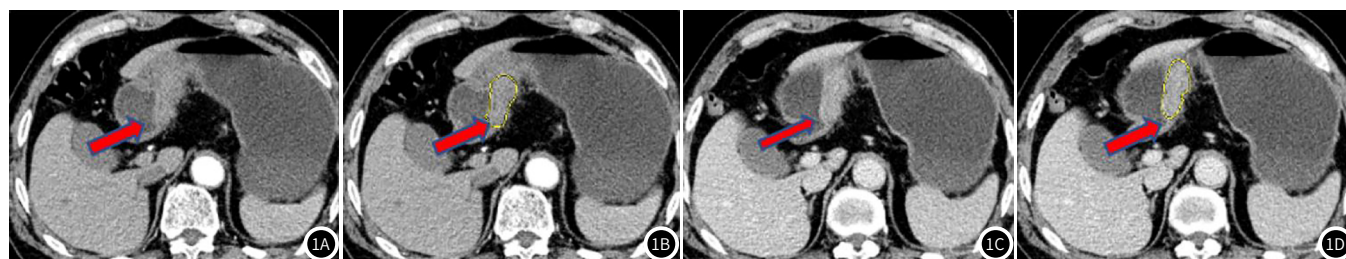


图1 病灶动、静脉期最大层面原图及感兴趣区勾画图

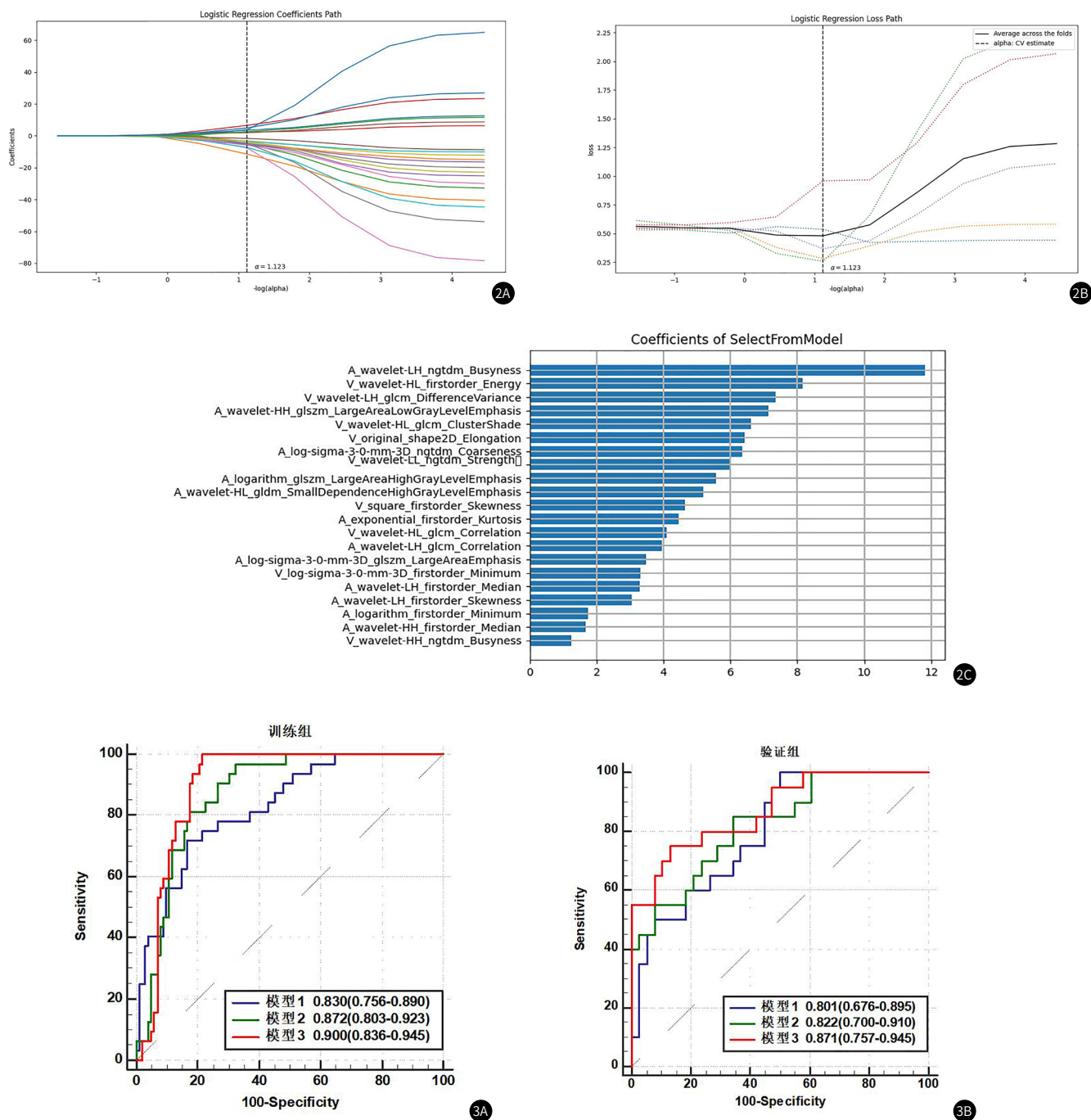


图2 使用LASSO逻辑回归进行特征筛选(图2A~2B), 最终保留的21个影像组学所占的权重(图2C)。图3 三种模型对应的AUC曲线及其AUC值。模型1: 动脉期模型; 模型2: 静脉期模型; 模型3: 动静脉期联合模型。

静脉期模型, 通过比较之后, 静脉期的诊断效能高于动脉期。

本研究中, 基于21个影像组学特征构建了影像组学联合模型, 其中相邻灰度差矩阵特征中的忙碌度、一阶特征中的能量以及灰度共生矩阵特征中的方差较为相关。在先前的研究中, Baidya Kayal^[15]研究发现, NGTDM特征中的忙碌度可以量化肿瘤的异质性, 是预测肿瘤预后不良的潜在标记物, 所以忙碌度在进展期胃癌患者术前病理分级预测中所占权重最大。一阶特征主要用于描述感兴趣区域内像素值特征分布情况, 能量属于其中一员, 主要是描述体素随机性和同质性, 肿瘤内部灰度分布越不均匀, 能量越小^[16]。Chao等^[17]研究证明能量越低, 病变的组织异质性越高。方差属于二阶纹理特征, 在一定

程度上也反映了肿瘤的异质性, 方差值越高, 表明肿瘤的异质性程度越强^[18]。

本研究在方法上将动静脉期模型进行对比, 避免单期图像勾画的差异性, 但不足之处在于图像来源于不同型号的扫描机器, 在扫描参数上可能存在一定的差异性, 对最终结果会有一定的影响; 本研究中单纯使用了影像组学技术预测术前病理分级, 缺乏患者相关的临床数据, 未来可以纳入患者临床相关数据并进一步研究; 另一方面, 本研究中ROI是通过手动勾画得到的, 目前并没有统一的勾画标准, 而且勾画时可能存在一定的偏差, 在一定程度上影响最终结果。

(下转第 153 页)

综上所述,基于进展期胃癌患者术前动脉期及静脉期增强CT影像组学可以无创性地预测胃癌患者术前病理分级,协助临床进行诊断,选择合适的治疗方式。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Hallinan J T, Venkatesh S K. Gastric carcinoma: Imaging diagnosis, staging and assessment of treatment response[J]. Cancer Imaging, 2013, 13(2): 212-227.
- [3] Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10060): 2654-2664.
- [4] Ma Z, Liang C, Huang Y, et al. Can lymphovascular invasion be predicted by preoperative multiphasic dynamic CT in patients with advanced gastric cancer? [J]. Eur Radiol, 2017, 27(8): 3383-3391.
- [5] Liu Z, Wang S, Dong D, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: Opportunities and challenges[J]. Theranostics, 2019, 9(5): 1303-1322.
- [6] Wang Y, Liu W, Yu Y, et al. CT radiomics nomogram for the preoperative prediction of lymph node metastasis in gastric cancer[J]. Eur Radiol, 2020, 30(2): 976-986.
- [7] Huang W, Zhou K, Jiang Y, et al. Radiomics nomogram for prediction of peritoneal metastasis in patients with gastric cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1416.
- [8] Jiang Y, Yuan Q, Lv W, et al. Radiomic signature of 18F fluorodeoxyglucose PET/CT for prediction of gastric cancer survival and chemotherapeutic benefits[J]. Theranostics, 2018, 8(21): 5915-5928.
- [9] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 441-446.
- [10] Gillies R J, Kinahan P E, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [11] Wang Y, Liu W, Yu Y, et al. CT radiomics nomogram for the preoperative prediction of lymph node metastasis in gastric cancer[J]. Eur Radiol, 2020, 30(2): 976-986.
- [12] Yang J, Wu Q, Xu L, et al. Integrating tumor and nodal radiomics to predict lymph node metastasis in gastric cancer[J]. Radiother Oncol, 2020, 150: 89-96.
- [13] Jiang Y, Chen C, Xie J, et al. Radiomics signature of computed tomography imaging for prediction of survival and chemotherapeutic benefits in gastric cancer[J]. EBioMedicine, 2018, 36: 171-182.
- [14] Wang X X, Ding Y, Wang S W, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics analysis for preoperative Lauren classification in gastric cancer[J]. Cancer Imaging, 2020, 20(1): 83.
- [15] Baidya Kayal E, Kandasamy D, Khare K, et al. Texture analysis for chemotherapy response evaluation in osteosarcoma using MR imaging[J]. NMR Biomed, 2021, 34(2): e4426.
- [16] 丽娜, 李梦双, 许倩, 等. 基于MRI的纹理分析预测胶质瘤患者Ki-67表达状态的应用价值[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(8): 1478-1481.
- [17] Wei C, Chen Y L, Li X X, et al. Diagnostic performance of MR imaging-based features and texture analysis in the differential diagnosis of ovarian thecomas/fibrothecomas and uterine fibroids in the adnexal area[J]. Acad Radiol, 2020, 27(10): 1406-1415.
- [18] 丁治民, 翟建, 陈基明, 等. 基于常规MRI纹理分析技术鉴别良恶性软组织肿瘤[J]. 放射学实践, 2020, 35(4): 532-537.

(收稿日期: 2021-06-01)