

论 著

基于增强CT影像组学列线图预测胰腺导管腺癌淋巴结转移

赵德雷^{1,2} 谢宗玉^{2,*}

1.蚌埠医学院研究生院(安徽蚌埠233030)

2.蚌埠医学院第一附属医院放射科

(安徽蚌埠23300)

【摘要】目的 探讨基于增强CT影像组学列线图在术前预测胰腺导管腺癌(PDAC)淋巴结转移(LNM)中的价值。**方法** 回顾性收集经手术病理证实为胰腺导管腺癌130例病人的临床及影像学资料。按7:3的比例随机将病人分为训练集91例(其中LNM阳性49例)与验证集39例(其中LNM阳性21例)。基于增强CT静脉期图像提取并筛选组学特征来构建组学模型,并计算模型的影像组学评分(Radscore)。从临床资料中筛选出与LNM显著相关的独立预测因素用来构建临床模型。将临床独立预测因素与Radscore联合用来构建联合模型及其列线图。采用受试者工作特征曲线(ROC)评估各模型的预测效能,采用校准曲线评价联合模型的拟合优度。**结果** 筛选出7个最优组学特征用来构建组学模型。临床资料中实质萎缩、CT淋巴结及CA19-9是LNM的独立预测因素(均 $P<0.05$),用来构建临床模型。将临床独立预测因素及Radscore纳入二元Logistic回归分析中,结果显示实质萎缩、CT淋巴结及Radscore差异具有统计学意义(均 $P<0.05$),用来构建联合模型。在训练集及验证集中,ROC曲线显示联合模型的AUC值分别为0.911、0.894,高于组学模型的0.842、0.815及临床模型的0.852、0.832。校准曲线显示联合模型具有良好的拟合优度。**结论** 基于增强CT影像组学列线图能够在术前精准预测胰腺导管腺癌淋巴结转移,协助临床决策,改善患者预后。

【关键词】 影像组学; 列线图; 胰腺导管腺癌; 淋巴结转移

【中图分类号】 R322.2+5; R576

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.11.034

Radiomics Nomogram based on Enhanced CT in Predicting Lymph Node Metastasis of Pancreatic in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

ZHAO De-lei^{1,2}, XIE Zong-yu^{2,*}.

1.Graduate School, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, Anhui Province, China

2.Department of Radiology,The first affiliated Hospital of Bengbu Medical college, Bengbu 233004, Anhui Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of radiomics nomogram based on enhanced CT in predicting lymph node metastasis(LNM) in pancreatic ductal adenocarcinoma(PDAC). **Methods** The clinical and imaging data of 130 patients with PDAC were collected retrospectively. All patients were randomly divided into the training set(91 cases, including 49 cases with LNM-positive) and the validation set(39 cases, including 21 cases with LNM-positive) at a rate of 7:3. The radiomics features were extracted and screened from the enhanced CT venous imaging to construct the radiomics model, and calculating its Radscore. Independent predictive factors significantly associated with LNM were selected from the clinical data to construct the clinical model. Combining clinical independent predictors and Radscore to construct the combined model and drawing its nomograph. The receiver operating characteristic(ROC) curve was used to assess the predictive performance of each model. The calibration curve was used to assess the goodness-of-fit of the combined model. **Results** Seven optimal radiomics features were retained to construct the radiomics model. In the clinical data, parenchymal atrophy, CT lymph node and CA19-9 were independent predictors of LNM(all $P<0.05$), and they were used to construct the clinical model. Clinically independent predictors and Radscore were included in the binary logistic regression analysis, and the result showed that there were significant differences in parenchymal atrophy, CT lymph node and Radscore(all $P<0.05$), and they were used to construct the combined model. In training and validation set, the ROC curve showed that the AUCs of the combined model were 0.911 and 0.894 respectively, higher than the radiomics model(AUCs: 0.842 and 0.815, respectively) and the clinical model(AUCs: 0.852 and 0.832, respectively). The calibration curve showed that the combined model had a good consistency. **Conclusion** The radiomics nomogram based on enhanced CT can accurately predict the lymph node metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma before surgery, assist in clinical decision-making and improve patient prognosis.

Keywords: Radiomics; Nomogram; Pancreatic Ductal Adenocarcinoma; Lymph Node Metastasis

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是高死亡率的恶性肿瘤,且发病率逐年升高^[1]。淋巴结转移是PDAC重要的预后影响因素^[2],研究表明即使PDAC的原发灶较小,病人也多伴有淋巴结转移,转移率较高^[3-4]。对于可手术切除或放疗治疗的病人,盲目扩大淋巴结清扫范围或增大放疗区域,不仅增加病人的痛苦,对于病人预后也无明显助益。因此,术前精准PDAC淋巴结转移,有助于临床治疗,改善病人预后。

增强CT是PDAC术前常规检查,但研究表明传统CT影像无法有效区分炎症性及转移性导致的肿大淋巴结,准确率难以令人满意^[5]。内镜超声引导下细针穿刺活检术(EUS-FNA)是检测PDAC淋巴结转移的敏感方法^[6],但属于有创性操作,且胰腺深居腹膜后,穿刺操作困难,取样数目也十分有限,可能导致假阴性,同时存在并发症的风险,因此临床应用受到限制。

影像组学是一项成熟的研究方法,在胃肠道肿瘤的术前诊断、预后评估等方面展现出巨大的优势,达到预期的准确率^[7-9]。因此,本研究旨在探讨基于增强CT影像组学列线图在术前预测胰腺导管腺癌淋巴结转移中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2020年1月至2022年1月经手术病理证实为PDAC的130例病人的临床及影像学资料,男80例,女50例,年龄42~86岁,平均年龄(65.56±10.36岁)。按7:3的比例随机将病人分为训练集91例(其中LNM阳性49例)与验证集39例(其中LNM阳性21例)。

纳入标准:临床及影像学资料完整;术前2周内行全腹部增强CT检查;术前未进行放/化疗。排除标准:临床/影像资料不完整;增强CT图像质量不能满足诊断需求。

1.2 检查方法 采用美国GE Revolution 256排CT进行扫描,扫描参数:管电压120kV,管电流250mA,层厚及层间距均为5mm,螺距1.5mm。病人取仰卧位,扫描范围膈顶至耻骨联合上缘。使用高压注射器,经肘静脉注入对比剂碘克沙醇(350mg/mL),流率3.0mL/s,剂量1.5mg/kg,分别于注射后30s、70s行动、静脉期扫描。

【第一作者】赵德雷,男,住院医师,主要研究方向:影像诊断学。E-mail: 2428256620@qq.com

【通讯作者】谢宗玉,男,主任医师,主要研究方向:影像诊断学。E-mail: zonyuxie@sina.com

1.3 临床资料 收集整理病人的临床资料，主要包括年龄、性别、病灶位置、术前肿瘤标记物(包括CA19-9、CEA)及主要CT征象(包括病灶长径、实质萎缩、胰管扩张、血管受侵及CT淋巴结)。由两名经验丰富的放射科主治医师在未知病理结果的前提下独立完成肿瘤CT征象评估，当存在争议时，经讨论后达成一致意见。

1.4 组学分析 将病人增强CT静脉期图像上传至医准-达尔文科研平台，选取病灶最大横断层面，沿病灶边界手动勾画感兴趣区(ROI)来提取组学特征(图1)。采用方差法、最大相关和最小冗余算法(mRMR)、最小绝对值收敛和选择算子(LASSO)算法对提取的组学特征进行降维，筛选出最优组学特征。



图1 增强CT静脉期图像上手动勾画病灶ROI示意图

1.5 模型构建 采用卡方检验及二元Logistic回归分析确定临床资料中与PDAC淋巴结转移显著相关的独立预测因素用来构建临床模型。筛选出最优组学特征用来构建组学模型并计算模型的影像组学评分(Radscore)。将临床独立预测因素与Radscore联合用来构建联合模型及其列线图。

1.6 统计学分析 采用SPSS 28.0软件进行数据分析。采用R软件(3.6.0版本)绘制列线图、校准曲线。2组间计数资料比较采用 χ^2 检验。将2组间比较 $P<0.05$ 的临床资料纳入二元Logistic回归分析，确定临床资料中与PDAC淋巴结转移显著相关的独立预测因素。采用受试者操作特征(ROC)曲线评价各模型的预测效能，计算AUC值、准确率、敏感度及特异度。采用校准曲线评价联合模型的拟合优度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床模型的构建 在训练集及验证集中，2组间的CA19-9、实质萎缩、CT淋巴结比较差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)，2组间的性别、年龄、CEA、病灶位置、病灶长径、胰管扩张、血管侵犯比较差异均不具有统计学意义(均 $P>0.05$)(表1)。将 $P<0.05$ 的临床资料纳入二元Logistic回归分析结果显示，CA19-9、实质萎缩、CT淋巴结是PDAC淋巴结转移的独立预测因素(均 $P<0.05$)，用来构建临床模型。在训练集及验证集中，ROC曲线显示临床模型的AUC值分别为0.852(95%CI: 0.771~0.933)、0.832(95%CI: 0.700~0.964)，准确率分别为0.790、0.764，敏感度分别为0.855、0.810，特异度分别为0.810、0.767。

2.2 组学模型的构建 从病人增强CT静脉期图像共提取939个组学特征，筛选出7个最优组学特征(图2)用来构建组学模型并计算模型的Radscore，在训练集及验证集中，ROC曲线显示组学模型的AUC值分别为0.842 (95%CI: 0.760~0.924)、0.815 (95%CI: 0.681~0.949)，准确率分别为0.757、0.719，敏感度分别为0.833、0.767，特异度分别为0.735、0.810。

2.3 联合模型的构建 将临床独立预测因素及Radscore纳入二元Logistic回归分析中，结果显示实质萎缩、CT淋巴结、Radscore差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)，用来构建联合模型。在训练集及验证集中，ROC曲线显示联合模型的AUC值分别为

表1 训练集及验证集2组病人的临床资料比较

参数	训练集				验证集			
	LNМ+	LNМ-	χ^2	P	LNМ+	LNМ-	χ^2	P
性别			0.637	0.425			0.003	0.959
女	17	18			8	7		
男	32	24			13	11		
年龄(岁)			0.026	0.871			3.399	0.065
<60	23	19			12	5		
≥60	26	23			9	13		
CEA(ng/mL)			4.411	0.036			0.958	0.328
<5	27	32			12	13		
≥5	22	10			9	5		
C19-9(U/mL)			8.784	0.003			5.660	0.017
<27	13	24			6	12		
≥27	36	18			15	6		
病灶长径(cm)			0.985	0.326			1.857	0.173
<3	15	17			5	8		
≥3	34	25			16	10		
病灶位置			0.091	0.763			0.140	0.708
胰头颈	30	27			14	13		
胰体尾	19	15			7	5		
实质萎缩			4.622	0.032			4.179	0.041
是	7	14			4	9		
否	42	28			17	9		
胰管扩张			0.867	0.352			0.591	0.442
是	16	10			7	4		
否	33	32			14	14		
血管受侵			1.283	0.257			0.774	0.379
是	13	7			6	3		
否	36	35			15	15		
CT淋巴结			16.633	<0.001			5.660	0.017
阳性	35	12			15	6		
阴性	14	30			6	12		

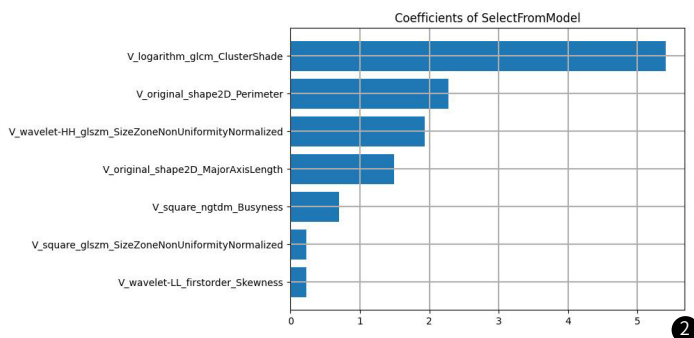


图2 静脉期最优组学特征及权重排序

0.911(95%CI: 0.854~0.967)、0.894(95%CI: 0.795~0.993)，准确率分别为0.845、0.810，敏感度分别为0.896、0.857，特异度分别为0.905、0.833。绘制联合模型的列线图(图3)。

2.4 模型的评价 在训练集和验证集中，3种模型的ROC曲线显示联合模型的AUC值均最高，临床模型的AUC值均高于组学模型(图4)。联合模型的准确率、敏感度及特异度均最高，其次是临床模型(表2)。校准曲线显示联合模型具有良好的拟合优度(图5)。

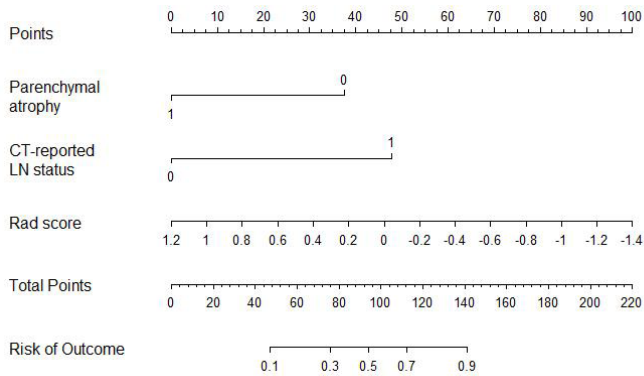


图3 联合模型的列线图。从评分标尺上分别找到实质萎缩、CT淋巴结及Radscore对应的分数相加得到总评分，再根据总评分在概率预测标尺上找到病人发生淋巴结转移的预测概率。

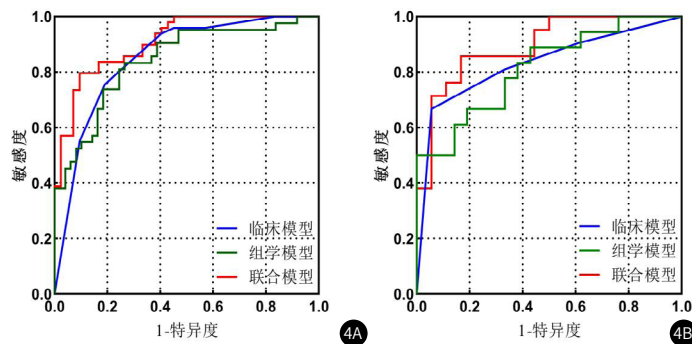


图4A-图4B 训练集(A)及验证集(B)中3组模型的ROC曲线

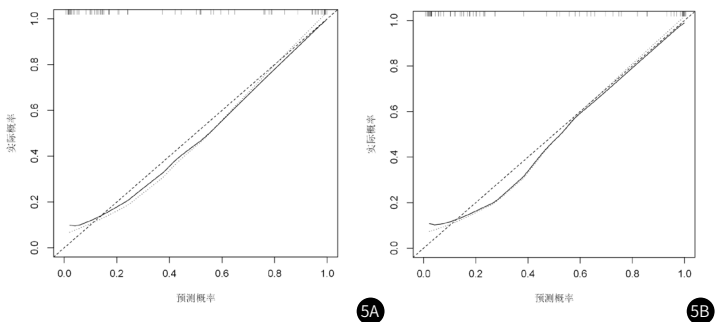


图5A-图5B 训练集(A)及验证集(B)中联合模型的校准曲线。

3 讨论

淋巴结转移是PDAC重要的预后影响因素，准确的淋巴结分期对于临床确定手术淋巴结清扫范围或放疗区域大小至关重要^[10]。由于穿刺活检及传统影像学诊断均存在一定局限性^[11]，而影像组学是一项成熟的研究方法，可用于术前精准预测PDAC淋巴结转移，为临床治疗提供帮助。

Shi等^[12]构建一种基于T₁WI增强序列的组学模型用于术前预测PDAC淋巴结转移，在训练集、内部及外部验证集中模型的AUC值分别为0.909、0.835及0.808，显示出良好的预测效能。但MRI存在空间分辨率不足，检查效率低及费用昂贵等限制。Bian等^[13]从增强CT动脉期图像中提取并筛选出13个最优组学特征，联合传统CT征象构建联合模型，在训练集和验证集中联合模型的AUC值分别为0.75及0.81，也显示出良好的预测效能。虽然增强CT动脉期图像显示肿瘤血管比较清晰，但PDAC属于乏血供肿瘤，含有丰富的纤维间质呈现渐进性强化，增强CT静脉期图像具有更好的组织对比度，更能反映肿瘤内部组织结构信息。因此，本研究采用基于增强CT静脉期图像提取组学特征构建组学模型，后联合临床资料构建联合模型及其列线图，用于术前精准预测PDAC淋巴结转移，相关研究目前少有报道。

本研究中构建的临床模型预测效能(训练集AUC=0.852，验证集AUC=0.832)高于组学模型(训练集AUC=0.842，验证集AUC=0.815)，同时联合模型具有最高的预测效能(训练集AUC=0.911，验证集AUC=0.894)。本研究结果显示，一方面组学模型展现出良好的预测效能，反映组学特征可作为PDAC淋巴结转移良好的预测指标，另一方面相较于单一指标模型，多指标的联合模型预测效能更佳，表明组学特征与临床资料间具有互补性，也是未来影像组学研究的一种思路。本研究同时绘制联合模型的列线图，便于临床进行个体化诊断。李等^[14]研究表明能谱CT(DECT)定量参数(包括碘基值及标准化碘基值等)是术前诊断PDAC淋巴结转移的独立预测因素，本研究下步将探讨基于DECT影像组学对诊断PDAC淋巴结转移的价值，寻求更多可能性。

综上所述，基于增强CT影像组学列线图能够在术前精准预测胰腺导管腺癌淋巴结转移，协助临床决策，改善患者预后。同时

表2 训练集及验证及中3组模型诊断效能比较

模型	AUC	95% CI	准确率	敏感度	特异度
训练集					
临床模型	0.852	0.771~0.933	0.790	0.855	0.810
组学模型	0.842	0.760~0.924	0.757	0.833	0.735
联合模型	0.911	0.854~0.967	0.845	0.896	0.905
验证集					
临床模型	0.832	0.700~0.964	0.764	0.810	0.767
组学模型	0.815	0.681~0.949	0.719	0.767	0.810
联合模型	0.894	0.795~0.993	0.810	0.857	0.833

本研究也存在一些不足:(1)病例数较少，结果可能存在偏倚;(2)只进行二维勾画ROI，特征提取不充分。因此将来需要大样本及三维勾画ROI来进行模型的优化及验证。

参考文献

- [1] Luo G, Zhang Y, Etxeberria J, et al. Projections of lung cancer incidence by 2035 in 40 countries worldwide: population-based study [J]. *JMIR Public Health Surveill*, 2023 Feb 17; 9:e43651.
- [2] Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(2): 386-402. e1.
- [3] Bozkurt E, Tufekci T, Sucu S, et al. Effects of the largest metastatic lymph node size on the outcomes of patients who underwent pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 2022, 56(4): 497-502.
- [4] Dbouk M, Katona BW, Brand RE, et al. The multicenter cancer of pancreas screening study: impact on stage and survival [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(28): 3257-3266.
- [5] Tseng DSJ, Pranger BK, van Leeuwen MS, et al. The role of CT in assessment of extraregional lymph node involvement in pancreatic and periampullary cancer: a diagnostic accuracy study [J]. *Radiol Imaging Cancer*, 2021, 3(2): e200014.
- [6] Ishikawa T, Ohno E, Mizutani Y, et al. Usefulness of macroscopic on-site evaluation using a stereomicroscope during eus-fnb for diagnosing solid pancreatic lesions [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 2022: 2737578.
- [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: 644-648.
- [8] 高玉青, 王小雷, 徐鹤, 等. 基于增强CT影像组学术前预测胃癌淋巴结转移 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20(11): 140-142.
- [9] 李靖, 高剑波, 王睿, 等. 基于增强CT影像组学术前预测胰腺癌淋巴结转移 [J]. *中国医学影像技术*, 2022, 38(6): 878-883.
- [10] Staerkle RF, Vuille-Dit-Bille RN, Soll C, et al. Extended lymph node resection versus standard resection for pancreatic and periampullary adenocarcinoma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 1(1): CD011490.
- [11] 王巍博, 梁长华, 崔庆周, 等. 能谱CT对进展期胃癌患者淋巴结转移、脉管生成及临床预后的评估价值研究 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21(08): 138-141.
- [12] Shi L, Wang L, Wu C, et al. Preoperative prediction of lymph node metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma based on a radiomics nomogram of dual-parametric mri imaging [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 927077.
- [13] Bian Y, Guo S, Jiang H, et al. Radiomics nomogram for the preoperative prediction of lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Imaging*, 2022, 22(1): 4.
- [14] 李淑华, 赵灿灿, 高玉青, 等. 能谱CT在术前预测胰腺癌淋巴结转移的价值 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2022, 33(2): 108-113.

(收稿日期: 2023-02-08)

(校对编辑: 姚丽娜)