

论 著

基于CT影像组学预测
肺癌椎体转移的研究

李 倩¹ 张 堃^{2,*} 王 曼¹
袁佳莹²

1.湖南省脑科医院放射科
2.湖南中医药大学第一附属医院放射科
(湖南 长沙 410007)

【摘要】目的 探讨基于CT平扫图像的影像组学方法在预测肺癌椎体早期转移中的应用价值。方法 回顾性分析2016年1月至2019年7月间于我院就诊的肺癌椎体转移病例。按照2:1将样本随机分为训练集(n=80)和测试集(n=40)。采用3D-SLICER软件进行图像分割与特征提取,使用绝对最小收缩和选择算子(LASSO)回归对影像组学特征进行降维,采用多因素回归分析潜在的独立临床预测因子,分别建立影像组学回归模型及临床-影像组学联合模型,并构建临床-影像组学列线图。结果 影像组学预测模型、临床-影像组学联合模型在训练集的AUC值分别为0.786(0.685-0.887)、0.819(0.728-0.911),在测试集的AUC值分别为0.750(0.589-0.911)、0.831(0.669-0.992)。结论 基于CT平扫图像的影像组学方法可有效预测肺癌椎体早期转移的风险,构建临床-影像组学列线图可作为辅助诊断肺癌椎体早期转移的可视化工具,为肺癌骨转移的临床决策提供支持。

【关键词】影像组学;计算机断层扫描;肺癌;椎体转移瘤
【中图分类号】R445; R734.2
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.07.052

The Study of CT-based Radiomics for the Prediction of Vertebral Metastasis of Lung Cancer

Li Qian¹, ZHANG Kun^{2,*}, WANG Man¹, YUAN Jia-ying².
1.Department of Radiology, Brain Hospital of Hunan Province, Changsha 410007, Hunan Province, China
2.Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

ABSTRACT
Objective To investigate the value of radiomics based on plain CT images in predicting early vertebral metastasis of lung cancer. **Methods** Patients with vertebral metastasis of lung cancer in our hospital from January 2016 to July 2019 were retrospectively analyzed. The samples were randomly divided into training set (n=80) and test set (n=40) according to 2:1. 3d-SLICER software was used to segment images and extrac features. The absolute minimum shrinkage and selection operator (LASSO) was used to reduce radiomics features. Multiple factors regression analysis was used to analysis potential independent clinical predictors. Build radiomics logistic regression model,clinical-radiomics model, and the clinical-radiomics nomogram. **Results** The AUC values of the radiomics model and the clinical-radiomics model in the training set were 0.786 (0.685-0.887) and 0.819 (0.728-0.911), respectively. The AUC values in the test set were 0.750 (0.589-0.911) and 0.831 (0.669-0.992), respectively. **Conclusion** The radiomics based on PLAIN CT can effectively predict the risk of early vertebral metastasis of lung cancer, and the clinical-radiomics nomogram can be used as a visual tool to assist in the diagnosis of early vertebral metastasis of lung cancer.
Keywords: Radiomics; Computed Tomography; Lung Cancer; Metastatic Tumor of Spine

肺癌居我国发病率以及死亡率的肿瘤之首,也是最常见发生骨转移的原发肿瘤之一,脊柱是骨转移最常见的部位^[1-3]。脊柱转移常见的并发症包括骨痛、病理性压缩性骨折、脊髓压迫综合征等症状,发生骨转移后可导致患者功能障碍及心理问题,患者的生活也会受到不同程度的影响^[4-5]。是否发生骨转移直接影响肿瘤的分期、治疗方案的选择以及对患者预后判断,在早期诊断出骨转移对延长患者生存时间,改善患者生活治疗有重要意义^[6-7]。

虽然穿刺活检是诊断骨转移瘤的“金标准”,但由于它的有创性及假阴性问题,临床中多采取临床病史联合影像检查结果的方式进行诊断。脊柱转移瘤主要通过血行转移,椎体红骨髓含有丰富的血管,转移瘤因而易种植于骨髓^[8]。CT对于松质骨、髓内浸润性病变的诊断敏感性较低,对于部分处于病变早期的椎体,CT尚未表现出明显骨质异常改变时易产生漏诊^[9]。MRI对椎体骨髓的脂肪及含水量改变敏感,能在椎体结构尚未发生改变时发现椎体的信号改变^[10-12]。进一步的影像学检查如MRI、核素骨扫描、PET-CT等能提高对早期病灶的诊出,但除了会增加患者的经济负担外,由于设备的普及性较CT低,还会在一定程度上给患者的检查带来一定的困难。且由于MRI成像时间较长且检查中噪音较大,导致患者的配合度较CT检查时低。基于以上现状,本研究旨在探讨基于CT平扫图像的影像组学方法在预测肺癌椎体转移的可行性,来实现应用精准影像达到患者个体化精准治疗的目的。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年1月至2019年7月间于我院就诊的肺癌脊柱转移患者。本研究对象为CT表现为阴性的椎体。

纳入标准为:经病理结果证实的肺癌患者,且于我院进行脊柱常规CT平扫以及MRI检查,且两次检查间隔时间不超过两周;有转移瘤的椎体:根据MRI及另一种影像检查方法(PET-CT、核素骨显像)诊断为骨转移瘤,或经MRI诊断为骨转移瘤且随访证实为转移瘤的椎体^[16-18];无转移瘤的椎体:CT及MRI均表现为阴性的椎体。排除标准:CT检查前有肿瘤手术史、放疗史、或脊柱病灶活检史;存在可能影响椎体CT图像的非转移瘤病变,如椎体压缩性骨折、强直性脊柱炎、甲状旁腺功能亢进、其他脊柱肿瘤或肿瘤样病变等;原发肿瘤病理类型不明确。本研究经伦理委员会批准,豁免签署病人知情同意书。

1.2 检查方法 患者均于入院后治疗前行脊柱CT扫描,且在两周内进行脊柱MRI检查。CT平扫采用64排CT扫描仪(Brilliance, Philips Healthcare, Eindhoven, Netherlands)进行CT扫描,扫描参数为:层厚为5mm,重建层厚1.25mm,管电压120kv,管电流为自动mAs,矩阵为512×512。

1.3 临床资料及影像学资料采集 入组病例均由肺部病理确诊的肺癌患者。收集所有患者的基本临床资料,包括:年龄、性别、吸烟史、家族史、是否存在骨痛、是否存在神经压迫症状。

【第一作者】李 倩,女,住院医师,主要研究方向:骨骼肌肉影像学。E-mail: 372187663@qq.com
【通讯作者】张 堃,男,主任医师,主要研究方向:骨骼肌肉影像学。E-mail: 695236503@qq.com

1.4 影像组学方法 由2名具有5年工作经验的影像医师使用使用3D slicer(4.10.2版本; <http://slicer.org/>), 在骨窗(窗宽1000Hu, 窗位400Hu)条件下进行三维容积感兴趣区(volume of interest, VOI)勾画(图1), 然后分别进行医师内及医师间一致性检验。使用Radiomics扩展包对VOI进行特征提取, 共107个影像组学特征, 包括: 一阶特征/灰度直方图、形状特征、灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度游程矩阵(gray-level run-length matrix, GLRLM)、灰度相关矩阵(gray-level dependence matrix, GLDM)、灰度区域大小矩阵(gray-level size zone matrix, GLSZM)、相邻灰度差分矩阵(neighbouring gray tone difference matrix, NGTDM)。影像组学特征数据进行预处理标准化, 采用R软件最小绝对值收敛和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析进行特征筛选, 结合十折交叉验证(10-fold Cross Validation)选取最小均方误差时的最优调整参数(λ), 筛选出最优影像组学特征进行建模。采用多因素回归分析潜在的独立临床预测因子。采用R软件建立影像组学Logistic回归模型, 同时联合独立临床预测因子建立临床-影像组学联合Logistic回归模型并绘制列线图。

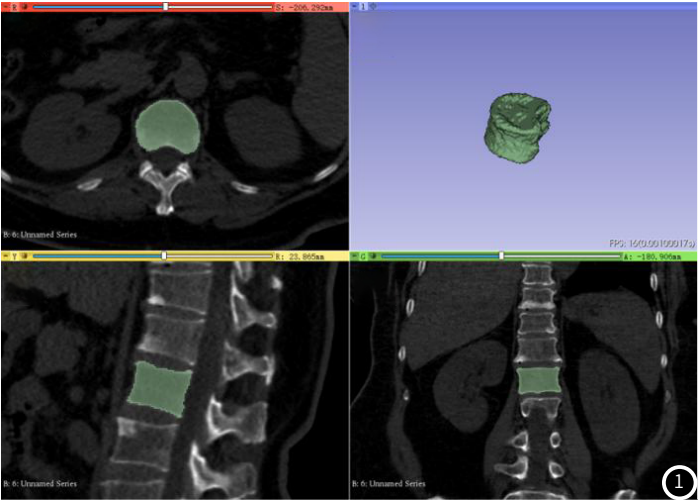


图1 在骨窗分别在轴位、矢状位、冠状位对目标椎体进行二维勾画后进行三维融合重建。

1.5 统计学分析 使用SPSS 20.0软件进行统计学分析, 正态分布的计量资料以平均数±标准差用($\bar{x} \pm s$)表示, 采用t检验; 非正态分布计量资料以中位数(P25, P75)表示, 采用Mann-Whitney U 非参数检验。计数资料对比采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用十折交叉验证并绘制受试者工作特征(receiver

operator characteristic, ROC)曲线、校正曲线、决策曲线(decision curve analysis, DCA)评估模型的性能。

2 结果

2.1 临床资料 本研究共纳入120个椎体, 其中存在转移瘤的椎体57个, 无转移的椎体63个。将数据按照2:1随机划分为训练集与测试集, 训练集包含80个样本(有转移的椎体41个, 无转移的椎体39个), 测试集包含40个样本(有转移的椎体16个, 无转移的椎体24个), 两组的性别、吸烟史、家族史、是否存在骨痛、是否存在神经压迫症状数据间无明显统计学差异($P<0.05$); 两组的平均年龄差异存在统计学意义($P<0.01$)(表1)。

2.2 特征筛选 经LASSO回归及十折交叉验证对所提取的107个影像组学特征进行降维处理(图2, 图3), 最小均方误差时的最优 λ 值为0.1058188, 此时系数不为0的影像组学特征共7个(表2)。

2.3 模型建立与验证 以LASSO回归模型筛选出的7个影像学特征建立Logistic回归模型(模型1)。将影像组学特征与相对应的加权系数组合, 得到影像组学评分(Rad-score)如下: Rad-score= 0.09472086-0.19213182×Sphericity-0.49468579×Dependence Variance-0.05893383×Large Area High Gray Level Emphasis-0.03732976×Interquartile Range-0.23250321×Root Mean Squared-0.17537938×Coarseness-0.02137605×Busyness。经多因素逻辑回归分析吸烟史($P=0.015$)和神经压迫症状($P=0.009$)为独立临床预测因子。Rad-score联合临床独立预测因子建立临床-影像组学联合模型(模型2)。绘制模型ROC曲线(图4)及列线图(图5)。模型1训练集AUC=0.786(95%CI: 0.685-0.887, 灵敏度0.634, 特异度0.821, 约登指数0.620), 测试集AUC=0.750(95%CI: 0.589-0.911, 灵敏度0.875, 特异度0.625, 约登指数0.553); 模型2训练集AUC=0.819(95%CI: 0.728-0.911, 灵敏度0.780, 特异度0.718, 约登指数0.496), 测试集AUC=0.831(95%CI: 0.669-0.992, 灵敏度0.813, 特异度0.917, 约登指数0.724)。模型1、模型2的训练集与测试集之间两两比较AUC之间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。Calibration校准曲线显示模型1、模型2在训练集与测试集中均拟合良好(图6-图9), 模型1的MSE训练=0.00214, MSE测试=0.01164; 模型2的MSE训练=0.00097, MSE测试=0.00226。决策曲线(图10)结果表明, 模型1训练集中, 阈概率约在0.1-0.6范围内时, 模型获益高于极端曲线, 模型1测试集、模型2的训练集与测试集测试集中阈概率大于0.1时模型获益高于极端曲线, 提示模型1、模型2在大部分阈值范围内均具有临床应用价值。无论是训练集还是测试集, 在大部分阈值概率范围内模型2的净获益高于模型1, 因此可认为模型2有更高的临床应用价值。

表1 一般临床资料分析

临床特征	训练集	测试集	P值
年龄	57(55,70)	71(56.25,74.75)	0.001
N(有转移/无转移)	41/39	16/24	0.245
性别(男/女)	24/56	11/29	0.776
吸烟史(有/无)	29/51	10/30	0.215
体重减轻史(有/无)	8/72	8/32	0.129
家族史(有/无)	12/68	7/33	0.724
骨痛(有/无)	70/10	30/10	0.083
神经压迫症状(有/无)	25/55	12/28	0.889

表2 取最优 λ 值时的的影像组学特征及系数

影像组学特征名称	回归系数
截距	0.09472086
Sphericity	-0.19213182
Dependence Variance	-0.49468579
Large Dependence High Gray Level Emphasis	-0.05893383
Inter quartile Range	-0.03732976
Root Mean Squared	-0.23250321
Coarseness	-0.17537938
Busyness	0.02137605

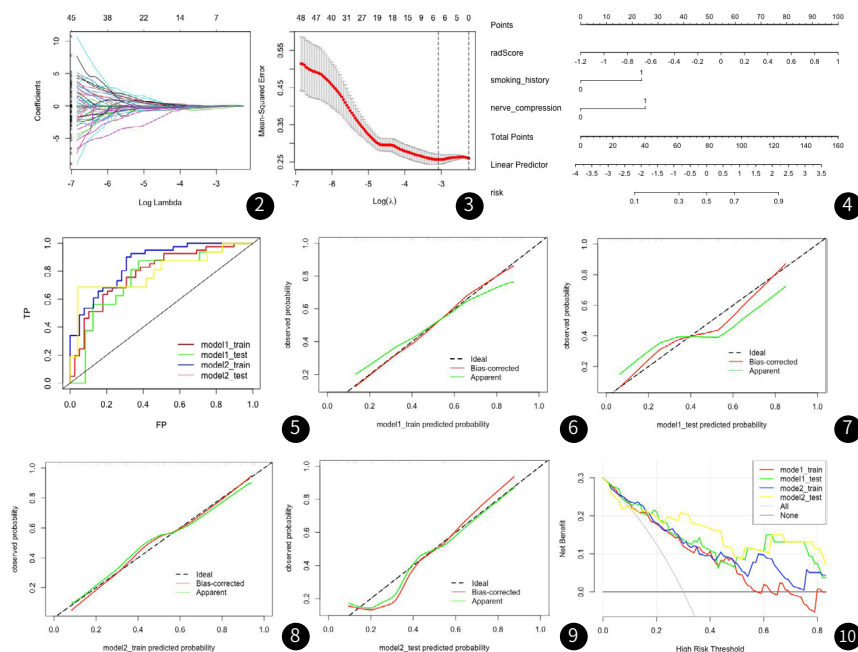


图2-图3 使用LASSO回归及十折交叉验证对影像组学特征进行筛选。图2为特征系数收敛图。图3 y轴表示均方误差, x轴表示 $\log(\lambda)$, 上横坐标表示特征个数, 第一条虚线表示取最小均方误差时 $\log(\lambda)$ 的值。

图4 逻辑回归模型的ROC曲线(红色曲线为模型1训练集, 绿色曲线为模型1测试集, 蓝色曲线为模型2训练集, 黄色曲线为模型2测试集)。

图5 临床-影像组学列线图。在影像组学标签、吸烟史、神经压迫症状列线图的横轴上分别进行定位, 绘制一条垂线到分数, 找到相对应的分值, 将3个分数值相加并定位在总分数轴上, 然后再画一条垂线到风险系数轴, 该风险系数值反映了患者存在椎体转移的风险。

图6-图9 模型1、模型2在训练集、测试集的校准曲线波动均不大(横坐标表示预测概率, 纵坐标表示实际事情的发生率, 黑色虚线表示理想情况下预测值与实际值完全一致, 绿色曲线表示实际情况下的预测值与实际值, 红色曲线表示经校正后的预测值与实际值, 与黑色虚线越接近表示模型预测性能越好)。

图10 模型1、模型2在训练集、测试集临床决策曲线。纵轴代表标准净收益, 横轴代表概率阈值, 横轴下方刻度线为相应概率阈值下的成本和收益比。灰色曲线代表对所有将所有椎体转移, 黑色水平线为将所有椎体都诊断为无转移, 净获益为0。模型在训练集及测试集中较大范围内净获益均高于极端曲线。

3 讨论

影像组学是一种新兴的、高效的影像学分析方法, 通过从影像学图像中提取出大量高维、定量的数据信息, 通过统计学的方法以及机器学习, 更深层的分析影像组学特征与疾病病理类型、临床表现、预后或疗效之间的潜在关系, 帮助医师对疾病做出准确地诊断及评估, 具有重要临床价值^[13]。近年来影像组学在肿瘤的病理分型、疾病的诊断、治疗疗效监测、预后评估已取得了良好的成果^[14-18]。已有基于磁共振动态增强的影像组学及深度学习在肺癌脊柱转移鉴别诊断中的相关研究, 结果表明增加纹理特征后对提高诊断准确率并无太大价值(准确率0.67-0.71), 分析原因可能是由于该研究样本量较少所致($n=61$)^[19]。

当发生肺癌患者椎体发生早期转移时, 肿瘤浸润红骨髓, 在MRI图像上出现信号改变但CT椎体骨质尚未表现出异常密度改变, 此时椎体产生的病理改变无法被影像诊断医师发现, 但对此时的CT图像进行影像组学分析可发现较正常椎体的影像组学特征已经存在差异。通过这些影像组学特征及独立临床预测因子建立的影像组学预测模型及临床-影像组学联合模型在训练集及测试集中均表现良好。根据临床决策曲线, 两个模型均有临床应用价值, 虽然两个模型AUC值差异均无统计学意义, 但且临床-影像组学联合模型在大部分阈值范围内的临床受益高于影像组学预测模型, 具有更大的临床应用价值。研究证实基于CT平扫图像的影像组学方法对于预测肺癌的椎体早期转移有良好的诊断效能, 构建临床-影像组学列线图为我们临床工作中提供了一种新的辅助诊断肺癌椎体早期转移的工具, 若根据列线图提示转移风险高, 可建议患者进一步完善其他影像检查来明确诊断, 减少漏诊的风险。

本研究仍存在一定的局限性: 第一, 本实验仅对肺癌的骨转移进行了研究, 而骨转移的原发肿瘤类型多变, 使得本研究的应用存在一定局限性, 下一步应对其他原发肿瘤的椎体转移的预测进行研究; 第二: 本研究采用半自动分割及手动调整VOI可能存在一定的异质性, 可能对模型的结果产生一定影响, 且工作量大、工作效率较低, 在将来的工作中希望可以采用合适的全自动分割算法来降低这一影响; 第三: 我们的数据全部是从我院获取, 且样本量较小, 要从多个中心收集更多的数据进行进一步验证我们建立的模型的可靠性和重复性; 最后, 我们采用较为经典的LASSO算法可以得到较好的回归模型, 但可以进一步基于其他的分类算法, 如: 支持向量机和随机森林法进一步研究, 选取最佳模型。

综上, 基于脊柱CT平扫图像的影像组学预测模型可有效预测肺癌的椎体早期转移风险, 构建临床-影像组学列线图可作为辅助诊断肺癌椎体早期转移的可视化工具, 为肺癌早期骨转移的临床决策提供支持, 从而给予患者早期的治疗以及临床预后评估。

参考文献

- [1] Taoka T, Mayr N A, Lee H J, et al. Factors influencing visualization of vertebral metastases on MR imaging versus bone scintigraphy[J]. AJR Am J Roentgenol, 2001, 176 (6): 1525-1530.
- [2] Quraishi N A, Giannoulis K E, Edwards K L, et al. Management of metastatic sacral tumours[J]. European Spine Journal, 2012, 21 (10).
- [3] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015. [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66 (2).
- [4] 董智, 赵军, 柳展, 等. 肺癌骨转移诊疗专家共识 (2019版) [J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22 (4): 187-207.
- [5] Roodman G D. Biology of osteoclast activation in cancer[J]. J Clin Oncol, 2001, 19 (15): 3562-3571.
- [6] Hernandez R K, Wade S W, Reich A, et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States[J]. BMC Cancer, 2018, 18 (1): 44.
- [7] Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study[J]. Lung Cancer, 2007, 57 (2): 229-232.
- [8] Yilmaz M H, Ozguroglu M, Mert D, et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging and scintigraphy in patients with metastatic breast cancer of the axial skeleton: a comparative study[J]. Med Oncol, 2008, 25 (3): 257-263.
- [9] 齐红艳, 孙逊, 安锐. 骨转移瘤影像学检查方法及相关进展[J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2015, 44 (01): 121-124.
- [10] Buhmann K S, Becker C, Duerr H R, et al. Detection of osseous metastases of the spine: comparison of high resolution multi-detector-CT with MRI[J]. Eur J Radiol, 2009, 69 (3): 567-573.
- [11] 盛茂, 李萍珍, 晋丹丹, 等. 脊柱转移瘤的CT影像特点及鉴别诊断[J]. 中国CT和MRI杂志, 2013, 11 (04): 104-106.
- [12] 张岚, 程敬亮. 脊柱转移瘤的MRI多序列研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2013, 11 (02): 87-90.
- [13] Lambin P, Leijenaar R T H, Deist T M, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2017, 14 (12).
- [14] Huang P, Park S, Yan R, et al. Added value of computer-aided CT image features for early lung cancer diagnosis with small pulmonary nodules: a matched case-control study[J]. Radiology, 2018, 286 (1): 286-295.
- [15] Yuan M, Zhang Y, Pu X, et al. Comparison of a radiomic biomarker with volumetric analysis for decoding tumour phenotypes of lung adenocarcinoma with different disease-specific survival[J]. European radiology, 2017, 27 (11).
- [16] Hwan-Ho C, Hyunjin P. Classification of low-grade and high-grade glioma using multi-modal image radiomics features[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2017, 2017: 3081-3084.
- [17] Wu W, Parmar C, Grossmann P, et al. Exploratory study to identify radiomics classifiers for lung cancer histology[J]. Frontiers in Oncology, 2016, 6.
- [18] 付甜甜, 蒋卓韵, 丁红, 等. 计算机辅助超声影像组学预测肝纤维化进展的实验研究[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 3 (12): 1131-1133.
- [19] 陈永晖, 张思龙, 张家慧, 等. 基于磁共振动态增强的影像组学及深度学习在肺癌脊柱转移鉴别诊断中的应用[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39 (01): 111-116.

(收稿日期: 2023-09-17)

(校对编辑: 孙晓晴)