

论著·胸部

评估机器学习和CT影像组学在晚期食管鳞癌免疫治疗中的预测价值*

吉希钰¹ 侯庆² 曹建忠²
李洪燕¹ 孙博辰² 王艳艳^{2,*}

1.山西医科大学医学影像学院

(山西太原 030001)

2.山西省肿瘤医院影像科 (山西太原 030013)

【摘要】目的 评估基于多种机器学习和计算机断层扫描(CT)影像组学在预测接受一线化疗联合免疫治疗(ICI+CT)的晚期不可切除食管鳞状细胞癌患者预后中的应用价值。方法 回顾性分析2019年10月至2022年3月山西省肿瘤医院接受一线化疗联合免疫治疗的晚期不可切除ESCC的患者,共87名。从治疗前增强CT动脉期图像分割感兴趣区并提取影像组学特征,通过单因素Cox回归、多种机器学习方法、基于最小赤池信息准则的多因素Cox回归筛选与预后显著相关的特征并构建影像组学预测模型。用时间依赖的受试者工作特征(time-ROC)曲线、校准曲线和决策曲线评价模型的预测效能。使用最大限度选择秩统计量对患者进行风险分层,绘制两组患者的Kaplan-Meier生存曲线,对数秩检验法(Log-Rank)比较组间差异。结果 从感兴趣区中共提取1037个影像组学特征,通过单因素、多种机器学习方法及多因素分析最终筛选出4个最优特征以构建影像组学模型。预测模型1-5年AUC分别为0.831、0.772、0.717、0.800、0.781,交叉验证1-3年训练集的中位数为0.838、0.797、0.730,验证集为0.822、0.728、0.713。此外,校准曲线表明预测概率与实际发生概率之间有较好的一致性,高、低风险两组的中位无进展生存期(PFS)分别为16.9个月和45.9个月($P<0.001$)。结论 基于治疗前增强CT动脉期图像数据新开发的影像组学预测模型,有助于确定哪些晚期ESCC患者可从ICI+CT治疗中获益,为患者个体化治疗方案的选择提供更合理的依据。

【关键词】食管鳞状细胞癌;
免疫治疗;影像组学;机器学习

【中图分类号】R735.1

【文献标识码】A

【基金项目】山西省医学重点科研项目
计划任务书(2022XM32);
山西省回国留学人员科研资助
项目合同(2022-210);
吴阶平医学基金会临床科研
专项资助基金(320.6750.2022-17-53)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.06.025

Evaluating the Predictive Value of Machine-learning and CT Radiomics in Immunotherapy for Advanced Esophageal Squamous Carcinoma*

Ji Xi-yu¹, HOU Qing², CAO Jian-zhong², LI Hong-yan¹, SUN Bo-chen², WANG Yan-yan^{2,*}.

1.Department of Medical Imaging, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

2.Department of Imaging, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To assess the value of multiple machine-learning and computed tomography (CT)-based radiomics model in predicting the prognosis of patients with advanced unresectable oesophageal squamous cell carcinoma receiving first-line chemotherapy combined with immunotherapy (ICI+CT). **Methods** We conducted a retrospective analysis of 87 patients with advanced unresectable ESCC who were treated with first-line ICI+CT from October 2019 to March 2022 at our hospital. Segmentation of regions of interest and extraction of radiomics features from pre-treatment enhanced CT arterial phase images. Features significantly associated with prognosis were screened and radiomics prediction models were constructed by univariate Cox regression, multiple machine learning methods, and multifactorial Cox regression based on the minimum akaike information criterion. The predictive efficacy of the model was evaluated using the time-dependent receiver operating characteristic curve (time-ROC) and the calibration curve. Patients were risk-stratified using the maximally selective rank statistic. Kaplan-Meier survival curves were plotted for the two groups of patients, and the log-rank test was used to compare the differences between the groups. **Results** A total of 1037 radiomics features were extracted from the ROI. After applying univariate, multiple machine learning methods, and multivariate analysis, four optimal features were selected to construct the prediction model. The area under the curve of the prediction model for years 1-5 were 0.831, 0.772, 0.717, 0.800 and 0.781. The cross-validated 1-3 year training set had medians of 0.838, 0.797 and 0.730 for the training set, and 0.822, 0.728 and 0.713 for the validation set. Furthermore, the calibration curves indicated a strong agreement between the predicted probabilities and the actual occurrence probabilities. The median PFS was 16.9 and 45.9 months in the high- and low-risk groups, respectively ($P<0.001$). **Conclusion** A newly developed radiomics prediction model based on pre-treatment enhanced CT arterial-phase image data can help to determine which patients with advanced ESCC would benefit from ICI+CT treatment and provide a more rational basis for the selection of individualised treatment options for patients.

Keywords: Esophageal Squamous Cell Carcinoma; Immunotherapy; Radiomics; Machine Learning

食管癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,东亚是食管癌的高发地区^[1-3]。据统计,食管癌居中国恶性肿瘤发病率第六位,死亡率第四位^[4],且90%以上为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)^[5]。由于ESCC早期症状隐匿,多数患者在就诊时已是晚期,失去手术机会。放疗联合化疗作为晚期ESCC患者临床最常使用的方案,其治疗获益并不可观,患者中位总生存期仅9-10个月^[6]。近年免疫药物的发展为ESCC的治疗带来新的可能,KEYNOTE-590和ESCORT-1st两项研究结果显示化疗联合免疫治疗(immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy, ICI+CT)能显著改善患者的无进展生存期和总生存期^[7-8]。细胞程序性死亡-配体1(programmed death receptor ligand 1, PD-L1)是目前临床筛选免疫治疗的受益人群的生物标志物,但诸研究表明其表达情况不足以作为患者选择及判断预后的指标^[9],在一些研究中PD-L1阴性的患者反而拥有更佳的预后^[10-11]。因此临床亟需一种生物标志物,可以在患者接受ICI+CT治疗前预测生存风险。

增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)是食管癌诊断过程中的常规检查,通过临床分期(clinical TNM, cTNM)对ESCC患者的预后有一定预测价值^[12]。但由于cTNM分期极易受视者主观因素影响,预测的精准度有待商榷。影像组学作为由成像驱动的新兴技术,其基本原理是将宏观成像特征与微观的细胞与分子特性相结合^[13],可以有效评估肿瘤病理学分类、分级以及对治疗的反应。有研究表明,CT影像组学特征是ESCC预后的独立预测因子^[14]。此外,人工智能机器学习技术正广泛应用于医学图像处理领域,影像组学与机器学习的结合成为预测疗效和判断预后的有力工具^[1]。然而,影像组学联合机器学习在评估接受ICI+CT治疗的ESCC患者预后中的价值尚未可知,对接受免疫治疗的食管癌患者的影响也缺乏个性化分析。本研究的目的是开发一种基于机器学习和CT影像组学的模型,以预测接受ICI+CT治疗的晚期ESCC个体的无进展生存期(progression-free survival, PFS);同时联合传统影像学特征,进一步建立综合预测模型,并分别评估影像组学模型和综合模型的预测准确性及附加价值,可能辅助临床医生对患者预后情况及早做出判断。

【第一作者】吉希钰,女,在读硕士,主要研究方向:消化道疾病影像诊断。E-mail: ji_xiyu@163.com

【通讯作者】王艳艳,女,主任医师,主要研究方向:消化道疾病影像诊断。E-mail: 13513611493@163.com

1 资料与方法

1.1 研究设计和患者选择 我们查询了山西省肿瘤医院2019年10月至2022年3月通过病理诊断为食管癌患者的医疗记录,最终纳入了87例晚期ESCC患者,所有患者均接受ICI+CT治疗。其中男性64例,女性23例,年龄45-81岁,平均年龄63岁。所有患者均满足以下纳入标准。纳入标准:经病理诊断为ESCC且不可手术切除;首次进行治疗且治疗方案为一线ICI+CT治疗;治疗前有针对病灶进行的增强CT扫描;完整的临床信息及随访资料。排除标准:失访或随访时间小于3个月;CT图像质量差。

山西省肿瘤医院伦理委员会批准了该方案,因本研究的回顾性性质,审查委员会同意放弃知情同意的要求。以下是患者筛选的流程(图1)。

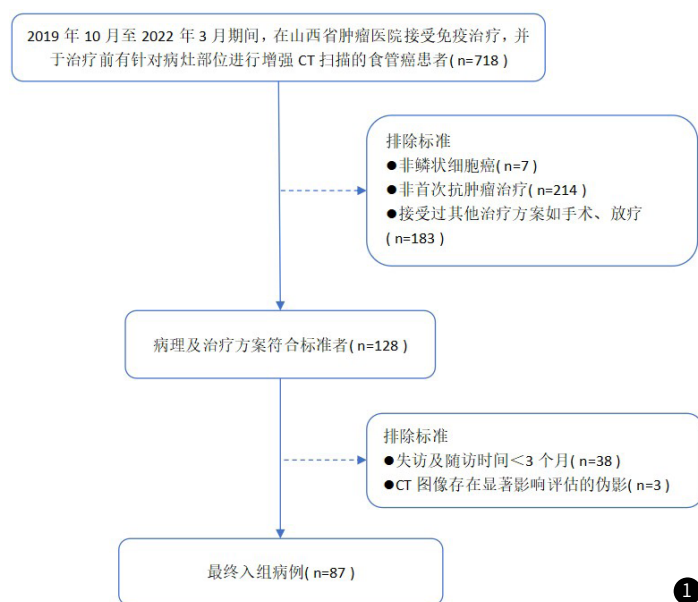


图1 患者纳入排除流程图。

1.2 研究终点 本研究的终点是通过模型进行1-5年PFS的生存预测, PFS定义为自病理确诊日期至接受ICI+CT治疗后首次进展日

期或死亡日期,未进展患者以最后随访时间为准。

1.3 构建影像组学模型

1.3.1 CT影像数据收集 本研究所有患者的治疗前增强CT图像分别来自山西省肿瘤医院的GE医疗系统(Discovery CT750HD)、西门子(Force 96排CT)或飞利浦(Incisive CT)螺旋CT扫描仪。患者均在签署增强CT扫描同意后接受检查。使用双筒高压注射器,自肘静脉注入非离子型对比剂,流速为3mL/s,剂量为1.5mL/kg,开始注药30s为动脉期,间隔60s为静脉期,扫描层厚为5mm。扫描参数为:管电压120kV,管电流100mAs,矩阵大小512×512。

1.3.2 感兴趣区分割 由具有丰富临床诊断经验的放射科医生通过MITK Workbench软件(版本2023.04)对CT图像进行手动勾画。分割范围为动脉期在软组织窗中横断面图像上每层切片的病变食管,以此作为感兴趣区(region of interest, ROI),空气、血管及正常组织被排除在外(图2)。为了减少量化误差,放射科医师对30个随机患者进行二次分割。在分割过程中,放射科医师对患者的临床和病理信息不知情。

1.3.3 影像组学特征提取和选择 本研究使用Pyradiomics^[15]对ROI进行特征提取。首先将图像相邻体素之间的距离统一为1mm×1mm×1mm,这一步骤可以减少由图像分辨率不同带来的偏差。在预处理后的图像上通过Pyradiomics内置的过滤器进行特征计算,包括小波(wavelet)滤波器和高斯拉普拉斯(Log)滤波器。随后使用ICC检验对两次ROI勾画提取的特征进行一致性分析(相关系数>0.8),并采用Z-Score将特征的强度值进行标准化以改善数据的可比性。对影像组学特征进行单因素Cox分析,选择与预后显著相关的特征作为机器学习的输入子集(P<0.05)。

1.3.4 机器学习和模型构建 分别使用多种机器学习基模型进行特征筛选,包括弹性网络(elastic net, Enet)、CoxBoost、梯度提升机(gradient boosting machine, GBM)、最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, Lasso)、随机生存森林(random survival forest, RSF)、以及监督主成分分析(supervised principal components, SuperPC),其中SuperPC模型选择Top 50特征分数。将通过六种机器学习算法筛选的最终特征进行交叉对比,获取共有特征集。使用基于最小AIC的多因素Cox回归模型获取影像组学特征的回归系数,基于此开发影像组学评分(Radscore)预测目标患者的PFS。



图2A-图2D 晚期食管鳞状细胞癌患者的动脉期增强CT图像及勾画的ROI。2A: CT横断位图像; 2B: CT矢状位图像; 2C: CT冠状位图像; 2D: 定位线图像。

1.4 统计学方法 使用时间依赖的受试者工作特征曲线(time-dependent receiver operator characteristic, Time-ROC)评价影像组学特征模型的预测效能。为避免模型的过拟合,采用三折交叉进行内部验证,由校准曲线评估预测与实际观测间的一致性。用最大限度选择秩统计量对病人进行风险分层,绘制两组患者的Kaplan-Meier生存曲线,对数秩检验法(Log-Rank)比较组间差异,所有统计分析都是双侧的, P值≤0.05的结果被认为具有统

计学意义。统计学分析均使用R语言(版本4.3.0)。

2 结果

2.1 患者基础资料分析 本研究共纳入87例在山西省肿瘤医院接受ICI+CT的晚期ESCC患者,中位PFS为25.5(范围21.6-45.8)个月,中位随访时间为37.2(范围33.8-46.0)个月,患者基础资料如下(表1)。

表1 晚期ESCC患者基础资料

	组别	值(百分比)
患者数		87
年龄(岁)	>60	57 (65.5%)
	≤60	30(34.5%)
性别	男	64 (73.6%)
	女	23 (26.4%)
身体质量指数	超重	20 (23.0%)
	正常	67 (77.0%)
吸烟史	是	49 (56.3%)
	否	38 (43.7%)
饮酒史	是	26 (29.9%)
	否	61 (70.1%)
ECOG评分	0-1	71 (81.6%)
	≥2	16 (18.4%)

2.2 影像组学结果分析 从ROI中共提取1037个影像组学特征，通过六种机器学习基模型交叉筛选得到最终5个影像组学特征(图3)，基于最小AIC的多因素Cox回归筛选后剩余4个特征，分

别为“log.sigma.1.0.mm.3D_glcml_ClusterProminence”、“wavelet.LLH_glszm_GrayLevelNonUniformityNormalized”、“wavelet.LHL_glszm_GrayLevelVariance”、“wav-elet.LHH_firstorder_Kurtosis”，并得到相关特征系数及95%置信区间(表2)，并以此计算Radscore，其公式为：

$$RadScore = h_0(t) * \exp(\beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \cdots \beta_nx_n)$$

2.3 模型预测效能分析 Time-ROC是在连续时间点绘制的ROC曲线，可以将疾病的动态变化反映在长期随访中，相较于传统ROC曲线更适用于临床预后的研究。在影像组学预测模型中，1-5年曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.831、0.773、0.717、0.800和0.781；(图4)。内部三折交叉验证结果显示，1-3年训练集的中位数为0.838、0.797、0.730，验证集为0.822、0.728、0.713，说明模型有良好的泛化能力。校准曲线是评价模型拟合优度的可视化方法，可以评估预测概率与实际发生概率之间的一致性，曲线的形状越接近对角线，表明预测与实际发生事件的符合程度越高。预测模型校准曲线均显示1年、2年及3年的生存概率呈单调递增，且与对角线相近，表明预测与观察到的PFS之间具有良好的一致性(图5)。将患者分为高、低风险两组，Kaplan-Meier生存曲线(图6)显示两组中位无进展生存时间分别为16.9个月和45.9个月(P<0.001)，Log-rank检验比较发现有统计学差异。据此，该研究结果表明所开发的预测模型能够实现不同风险患者预后水平分层。

表2 影像组学特征系数及95%置信区间

	Coef	Exp(coef)	Exp(-coef)	Lower.95	Upper.95
log.sigma.1.0.mm.3D_glcml_ClusterProminence	-0.2301	0.7944	1.2587	0.6086	1.0370
wavelet.LLH_glszm_GrayLevelNonUniformityNormalized	-0.5276	0.5900	1.6949	0.3999	0.8706
wavelet.LHL_glszm_GrayLevelVariance	0.4519	1.5712	0.6364	1.0700	2.3074
wavelet.LHH_firstorder_Kurtosis	-0.3214	0.7251	1.3790	0.5244	1.0027

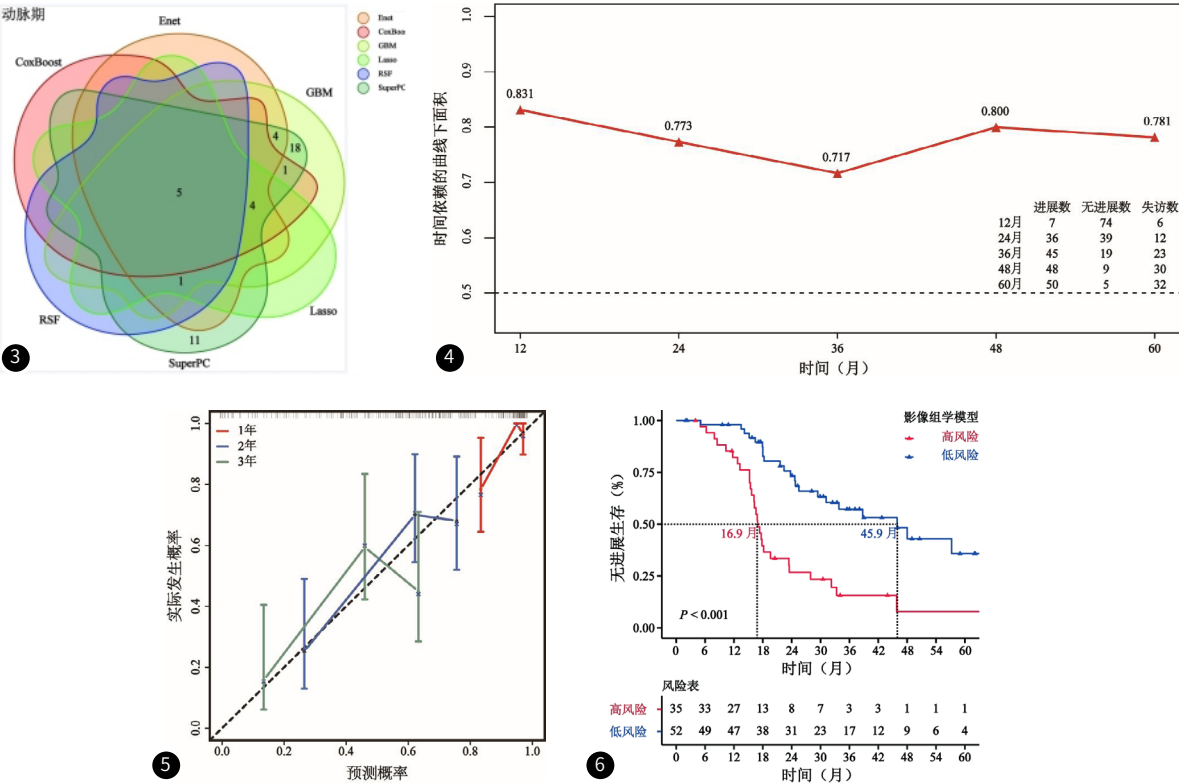


图3 六种机器学习算法进行交叉对比获取共有特征集。图4 预测模型的时间依赖的ROC曲线下面积(1-5年)。图5 预测模型的校准曲线。图6 高风险和低风险患者的Kaplan-Meier生存曲线。

3 讨论

本研究回顾了87例接受ICI+CT治疗的晚期ESCC患者，通过筛选与预后高度相关的治疗前增强CT动脉期图像特征，开发了预后预测模型。研究结果表明radscore可以在早期估计PFS结局，对准备接受ICI+CT的目标患者进行预后情况进行危险度分级，可为临床个体化预测目标患者的预后提供重要参考。

近年来，影像组学和人工智能的结合在肿瘤学中的应用，为食管癌预后预测提供了新的技术手段。王大伟^[16]等对49例食管癌患者术后早期复发、转移情况进行预测研究，结果显示增强CT图像的纹理特征在预测食管癌术后早期复发、转移上具有可行性，Larue等^[17]应用随机森林方法建立了放化疗后食管癌患者3年总生存率的预后预测模型。而免疫治疗作为新兴的治疗手段，在多个肿瘤领域都取得了突破性进展，2020CSCO食管癌诊疗指南将帕博利珠单抗和卡瑞利珠单抗共同列为专家I级推荐治疗方案^[18]，化疗联合免疫治疗方案对也经多方研究证实能有效延长患者的无进展生存期和总生存期。但针对接受免疫治疗的食管癌患者所建立的影像组学模型甚少，仅有Zhu等^[19]开发了对免疫治疗联合化疗的晚期食管鳞癌患者的治疗反应影像组学预测模型，但短期内具有相同治疗反应的患者拥有不同的长期预后情况，我们的研究针对接受免疫治疗的ESCC患者的长期预后开发了预测模型。

最终构建预测模型的4个特征均由Wavelet和LoG滤波器筛选出，包括3个纹理特征以及1个一阶特征。灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)特征中的集群显著性(cluster prominence)是衡量GLCM偏度和不对称性的指标，值越高意味着均值的不对称性越大。Chou等^[20]的研究也发现核磁共振图像中GLCM中的集群显著性可以预测局部晚期直肠癌患者接受新辅助同步放化疗后病理完全缓解。灰度非均匀归一化(gray level non-uniformity normalized, GLNN)是经归一化后的灰度不均匀性，是测量图像中灰度级强度值可变性的衡量标准，肿瘤异质性增加反映为GLNN值越高，表示强度值越不均匀。Ekert等^[21]构建的多发性骨髓瘤患者对全身治疗反应的预测模型中，发现GLNN在对显著缓解患者中显着增加，这可能反映了拥有较好预后的患者骨髓瘤细胞浸润水平较低。此外，有1个特征为Wavelet滤波器在LHL组合下的灰度方差(gray level variance, GLV)，可以反馈ROI内纹理的异质性。以上3个影像学特征均属高阶纹理特征，多项研究表明纹理特征在肿瘤预后预测方面具有优势，但本研究发现低阶特征在预测模型构建中的作用也不容忽视。峰度(kurtosis)从属一阶特征，是图像ROI中值分布的“峰值”的量度，反映了数据分布相对于高斯分布由于异常值而导致的拖尾，一般组织的结构越复杂，水分子的弥散运动越偏离高斯分布，显示峰度越高。这表明一阶特征有高阶特征无可替代的表现。

本研究的一些局限性应予以注意。首先，这项研究在单中心的小样本量上进行，缺乏外部验证，这可能是由于食管癌具有较显著的地域好发性，以及免疫治疗作为新兴治疗手段及治疗成本限制，导致接受免疫治疗方案治疗患者的数量较少，不易作为研究对象所导致。且为回顾性研究，影响结果的普遍性，需开展前瞻性、多中心大样本的临床研究；其次，入组患者仅为接受ICI+CT的患者，可能引起病例的选择性偏倚，需要纳入接受其他治疗方案的患者以提高模型的临床适用度；最后，本研究仅对病灶动脉期进行分析，门静脉期图像特征是否对预测结果产生正面影响有待探讨。

综上所述，我们通过分析接受ICI+CT治疗前增强CT扫描图像，研究了不可切除晚期ESCC患者的预后情况。得出结论，动脉期CT影像组学特征是接受CT+ICI的晚期ESCC的独立预测因子，这一预测工具可以帮助识别接受ICI+CT获得较高生存收益的晚期不可切除ESCC患者，以辅助临床医生对患者制定个性化的治疗方案和随访计划。

参考文献

- [1]徐翠莲,印宏坤,伋立荣,等.深度学习结合影像组学的胸部CT新冠肺炎智能诊断模型研究[J].罕少疾病杂志,2021,28(5):16-20.
- [2]Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: global cancer estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3]李红燕,杨慧,陈静儒,等.基于三维质量评估的延续性护理模式对食管癌根治术后自我管理效能、癌因性疲乏的影响[J].罕少疾病杂志,2025,32(3):67-70.
- [4]Lin Y, Totsuka Y, Shan B, et al. Esophageal cancer in high-risk areas of china: research progress and challenges[J]. Ann Epidemiol, 2017, 27(3): 215-221.
- [5]Liang H, Fan JH, Qiao YL. Epidemiology, etiology, and prevention of esophageal squamous cell carcinoma in china[J]. Cancer Biol Med, 2017, 14(1): 33-41.
- [6]Farzad M, De Luca MC, Rubino G, et al. [Effort to radically cure stage iii and iv esophageal carcinoma with simultaneous radiotherapy and chemotherapy in standard clinical practice] [J]. Radiol Med, 2001, 102(1-2): 72-77.
- [7]Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (keynote-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. Lancet, 2021, 398(10302): 759-771.
- [8]Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the escort-1st randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 326(10): 916-925.
- [9]Shen X, Zhao B. efficacy of pd-1 or pd-l1 inhibitors and pd-l1 expression status in cancer: meta-analysis[J]. BMJ, 2018, 362: k3529.
- [10]Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase iii trials (checkmate 017 and checkmate 057) [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(35): 3924-3933.
- [11]Yoon HH, Dong H, Shi Q. Impact of pd-1 blockade in nonresponders: pitfalls and promise[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(15): 3173-3175.
- [12]Talsma K, van Hagen P, Grotenhuis BA, et al. Comparison of the 6th and 7th editions of the uicc-ajcc tnm classification for esophageal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(7): 2142-2148.
- [13]Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4006.
- [14]Li K, Li Y, Wang Z, et al. Delta-radiomics based on ct predicts pathologic complete response in escc treated with neoadjuvant immunochemotherapy and surgery[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1131883.
- [15]van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype[J]. Cancer Res, 2017, 77(21): e104-e107.
- [16]王大伟,董婷宇,霍志云,等.ct增强图像纹理分析对食管癌术后早期复发转移的预测价值[J].实用医学杂志,2020,36(11):1525-1530.
- [17]Larue RTHM, Klaassen R, Jochems A, et al. pre-treatment ct radiomics to predict 3-year overall survival following chemoradiotherapy of esophageal cancer[J]. Acta Oncol, 2018, 57(11): 1475-1481.
- [18]焦曦,鲁智豪.2020年食管癌研究进展盘点[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(1):11-16.
- [19]Zhu Y, Yao W, Xu BC, et al. Predicting response to immunotherapy plus chemotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma using non-invasive radiomic biomarkers[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1167.
- [20]Chou Y, Peng SH, Lin HY, et al. Radiomic features derived from pretherapeutic mri predict chemoradiation response in locally advanced rectal cancer[J]. J Chin Med Assoc, 2023, 86(4): 399-408.
- [21]Ekert K, Winterleitner C, Baumgartner K, et al. Extended texture analysis of non-enhanced whole-body mri image data for response assessment in multiple myeloma patients undergoing systemic therapy[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(3).

(收稿日期: 2024-03-28)

(校对编辑: 翁佳鸿)