

影像组学联合预测模型在预测非小细胞肺癌淋巴结转移中的建立和应用价值*

朱 静¹, 徐维国¹, 肖 欢², 周 莹^{2Δ}

1. 绵阳市中心医院 呼吸内科(绵阳 621000); 2. 绵阳市中心医院 放射科(绵阳 621000)

【摘要】目的 开发并验证影像组学模型,用于预测非小细胞肺癌术前淋巴结转移风险。**方法** 2014年1月至2015年12月100例经临床病理确诊的非小细胞肺癌100例组成训练组,并用该数据建立影像组学预测模型。影像组学特征在平扫及增强CT上进行提取。Lasso-logistic模型用于数据降维、特征选择以及影像组学标记的建立。一致性系数(ICC)用于评价观察者内部以及观察者之间的重复一致性。以一致性指数(C-index)评价影像组学标签对淋巴结转移的鉴别预测能力,并采用受试者工作特性(ROC)曲线下面积(AUC)展示。多因素logistic回归分析用于建立影像组学联合预测模型,该预测模型的参数包括影像组学标记和独立的临床危险因素。建立的影像组学模型由2016年1月至2017年12月连续纳入的100例非小细胞肺癌病例组成验证组进行验证。采用AUC评价该模型的鉴别预测效能,并用Delong检验进行模型间(联合预测模型与单纯使用22个影像组学标记的模型之间)的比较;用Hosmer-Lemeshow good of fit test(拟合优度检验)评价预测模型的校准度,其结果使用校正曲线表示,以比较模型预测的结果与实际淋巴结转移的一致性。**结果** 提取特征时,观察者内部和观察者间的一致性良好,ICC均大于0.75。从300个影像组学特征中提取出22个,其组成的影像组学标记,对于鉴别预测淋巴结转移状态的AUC,训练组为0.781,验证组为0.776。建立的影像组学预测模型包含了影像组学标记和血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段抗原(CYFRA21-1)、癌抗原125(CA125)水平。用此联合预测模型预测淋巴结转移状态,训练组的AUC为0.836,验证组的AUC为0.821,均高于训练组和验证组单纯使用22个影像组学标记的模型,差异有统计学意义($P<0.05$)。影像组学联合预测模型在训练组和验证组中均有较好的校准度,与实际淋巴结转移一致性高。**结论** 本研究开发了一个包含了影像组学特征、临床危险因素的影像组学联合预测模型,该模型能够直观预测非小细胞肺癌患者术前的淋巴结转移风险。

【关键词】 影像组学 非小细胞肺癌 淋巴结 预测

Application of a Radiomics Model for Preding Lymph Node Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer ZHU Jing¹, XU Wei-guo¹, XIAO Huan², ZHOU Ying^{2Δ}. 1. Department of Respiratory Medicine, Center Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China; 2. Department of Radiology, Center Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China
Δ Corresponding author, E-mail: zying825@163.com

【Abstract】 Objective To establish a radiomic model for predicting lymph node (LN) metastasis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The prediction model was developed using a training cohort comprising 100 patients with clinicopathologically confirmed NSCLC. Data were gathered from January 2014 to December 2015. Radiomic features of NSCLC were obtained from non-contrast and enhancement computed tomography (CT). Lasso-logistic regression models were established for data dimension reduction, feature selection, and radiomics signature building. Consistency coefficient (ICC) was used to evaluate the consistency between observer interior and interobserver. The consistency index (C-index) is used to evaluate the prediction of lymph node metastasis by using the radiomics signature, shown with the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Multivariate logistic regression analyses were performed to develop the prediction model, considering radiomics signature and clinicopathologic risk factors. The radiomics model was validated in a validation cohort comprising 100 consecutive NSCLC patients from January 2016 to December 2017 in terms of its calibration and discrimination. AUC was used to evaluate the predictive effectiveness of the model, and Delong test was used to compare models. Hosmer-Lemeshow good of fit test was used to evaluate the calibration of prediction models. The results were represented by correction curves to compare the consistency between the predicted results of the model and the actual probability of LN metastasis. **Results** The consistency between observer interior and interobserver was good, with ICC higher than 0.75. The radiomics signature, including 22 selected features, was associated with LN metastasis. AUC was 0.781 in training cohort

* 四川省医学会医学科研青年创新课题(No. Q18052)资助

Δ 通信作者, E-mail: zying825@163.com

and 0.776 in validation cohort. The individualized prediction model identified radiomics signature, neuron specific enolase (CEA), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), and carbohydrate antigen 125 (CA125) as independent predictors. The model showed good discrimination, with 0.836 AUC in the training cohort, and 0.821 AUC in the validation cohort. The model in both the training and validation cohorts had good calibration, which demonstrated high consistency with the actual LN metastasis. **Conclusion** The radiomics model incorporating radiomics signature and clinical risk factors can be conveniently used to facilitate preoperative individualized prediction of LN metastasis in patients with NSCLC.

【Key words】 Radiomics Non small cell lung cancer Lymph node Prediction

原发性肺癌(以下简称肺癌)是我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率居肿瘤之首^[1]。全面的治疗计划和必要的影像学检查(临床分期检查,特别是精确的N分期)均应当在手术治疗前完成,术前常规使用胸部增强CT评估淋巴结有无转移,从而帮助临床医生判断和决定手术清扫范围、是否辅助化疗以及进行生存预后评估。临床中我们发现,术前影像学资料分期与术后病理分期有很大差异,常规影像学检查判断术前淋巴结状态的准确性亟需提高。

一系列癌症的影像组学研究^[2-3](如头颈部癌、结直肠癌、食管癌等)已经显示影像组学特征与肿瘤的基因表型、病理类型、预后等相关,能帮助预测肿瘤淋巴结转移、患者的临床预后和治疗反应^[4-7],有助于制定个体化的治疗方案。然而目前尚无影像组学特征预测肺癌患者淋巴结转移情况的报道。本研究旨在建立一个影像组学模型,能够对术前淋巴结转移状态进行有效预测。

1 资料和方法

1.1 研究对象和标准

回顾性分析我院2014~2017年共200例非小细胞肺癌患者的临床资料,仔细收集、核对患者的基线资料。入选标准:①接受根治性手术;②病理检出淋巴结;③术前10 d内行CT扫描和具有完整的术前检查临床资料。排除标准:①接受新辅助治疗;②组织学不明;③合并肺结核、肺脓肿。

收集患者的临床特征和术前检查资料,包括:年龄、性别、吸烟史,实验室检测的血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白19片段抗原(CYFRA21-1)、癌抗原125(CA125)、癌抗原153(CA153)的基线数据及术后病理类型。CEA、CYFRA21-1、NSE、CA125、CA153正常参考值分别为 ≤ 5.0 ng/mL、 ≤ 3.3 ng/mL、 ≤ 12.5 U/mL、 ≤ 35 U/mL、 ≤ 28 U/mL。

术前常规CT判断淋巴结转移阳性标准:淋巴结增大 >1 cm或3个成簇淋巴结;手术明确肿瘤位置、大小,邻近组织有无粘连、侵犯,肺门、纵隔淋巴结有无肿大、淋巴结的定位定站。肿瘤能完全切除者,行根治性手术并行系统性淋巴结清扫术,标本送病理检查。

最终共200例患者纳入研究。其中分为构建影像学模型的训练组:2014.01~2015.12,共131例,最终入选100例;验证影像学模型的验证组:2016.01~2017.12,共144例,最终入选100例。

1.2 图像获取

对200例患者的增强CT影像学资料进行图像分析,对肿瘤病灶进行勾画、图像处理并记录术前影像学报告淋巴结状态。患者均接受64排宝石能谱CT(东芝Aquilion™ 64)增强扫描。扫描参数为:管电压120 kVp;电流100-300 mAs;准直器 64×0.625 mm;转速0.5 s;扫描窗口 350 mm \times 350 mm;矩阵 512×512 。在常规平扫后,从肘静脉以 $3.0 \sim 3.5$ mL/s的速度内注射对比剂碘佛醇(1.5 mL/kg)。在30 s时获取增强扫描的图像,并以1.25 mm的厚度对图像进行重建。

1.3 CT图像分析与特征提取

使用Double-Z软件提取平扫及增强肺癌原发灶的纹理特征。选取肿瘤最大径层面的肿瘤外轮廓放置感兴趣区域(region of interest, ROI),见图1。

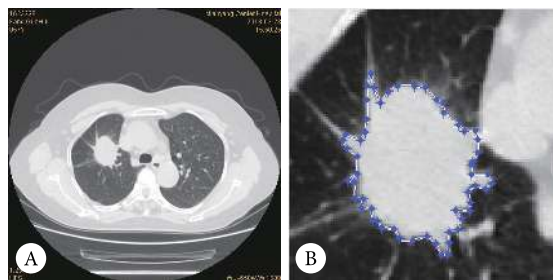


图1 1例非小细胞肺癌患者的CT图(左)和病灶放置ROI示意图(右)
Fig 1 CT (left) and ROI placement (right) of one patient with non-small cell lung cancer

所提取的影像组学特征主要包括^[8-11]: 灰度直方图特征: 平均数、分散程度、平均数和分散程度的四分位数、峰度、偏度; 灰度共生矩阵: 对比度、相关性、同质性、熵。

使用Lasso-logistic回归模型进行降维, 筛选出最具有预测作用的特征, 并计算每个患者的纹理特征R值(radiomics score)。

1.4 影像纹理特征提取的重复性评估

通过观察者内及观察者间重复性的方法来进行影像纹理特征提取的重复性评估。从200例患者中随机筛选出60例患者, 由两名放射科医生(A和B)分别对其图像进行纹理提取, 在完成纹理提取一周内, 随机由放射科医生A或者医生B再次对这60例患者的图像进行一次纹理提取, 以进行一致性检验, 并接着完成剩下140例患者图像纹理提取的工作。

1.5 统计学方法

1.5.1 患者一般资料比较 使用正态性和方差齐性检验对患者年龄进行比较, 用独立样本 t 检验或Mann-Whitney U 检验比较两组间的差异; 采用卡方检验或Fisher's精确检验比较两组患者间性别、吸烟史、CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125、CA153水平的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5.2 特征提取测量者观察者内和观察者间的一致性评价 采用观察者内部(放射科医生A对60例患者前后两次提取的纹理参数), 及观察者间(放射科医生A和放射科医生B对这60例患者提取的纹理参数)一致性系数(ICC)来分别评价观察者内部以及观察者之间的重复一致性。统计比较采用独立样本 t 检验, $\alpha = 0.05$ 。当ICC大于0.75时代表一致性好。

1.5.3 特征筛选和影像学标签的建立 采用Lasso-logistic回归模型对300个纹理特征进行筛选, 选出与预后相关的最佳纹理特征。根据系数权重线性拟合和选取的特征依次计算出每个患者纹理特征R值。以一致性指数(C-index)评价影像组学标签对淋巴结转移的鉴别预测能力, 并采用受试者工作特性(ROC)曲线下面积(AUC)展示。 $\alpha = 0.05$ 。

1.5.4 建立影像组学模型 采用多因素logistic回归分析纹理特征、临床危险因素(包括年龄、性别、吸烟史、NSE、CEA、CYFRA21-1、CA125、CA153水平等), 建立联合影像组学标签及临床危险因素的模型。采用AUC评价该模型的鉴别预测效能并用

Delong检验进行模型间(联合预测模型与单纯使用22个影像组学标记的模型之间)AUC的比较。用Hosmer-Lemeshow good of fit test(拟合优度检验)评价预测模型的校准度, 其结果用校正曲线表示, 用以比较预测模型预测的结果与实际淋巴结转移的一致性, 如果平面图上离散的实验点越能和对角线重合越好, 说明模型的校正度越高。 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 训练组和验证组患者基本资料比较

训练组和验证组患者的年龄、性别、吸烟状态、NSE、CEA、CYFRA21-1、CA125和CA153水平、术前及术后淋巴结转移阳性的差异无统计学意义, 见表1。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the training and validation cohorts

Characteristic	Training cohorts ($n=100$)	Validation cohorts ($n=100$)	P
(Male/female)/case	68/32	59/41	0.078
Age/yr., $\bar{x} \pm s$	62 \pm 11	63 \pm 10	0.828
Smoking (yes/no)/case	35/65	37/63	0.090
Abnormal levels of tumor markers/case			
NSE	19	21	0.161
CEA	29	26	0.251
CYFRA21-1	40	34	0.752
CA125	39	43	0.362
CA153	9	11	0.700
Lymph node metastasis/case			
CT evaluating positive	45	46	0.130
Biopsy positive	57	64	0.190

NSE: Neuron specific enolase; CEA: Carcino-embryonic antigen; CYFRA21-1: Cytokeratin 19 fragment antigen 21-1; CA125: Carbohydrate antigen 125; CA153: Carbohydrate antigen 153

2.2 特征提取测量者观察者内和观察者间的一致性评价

观察者内部的ICC范围为0.779 ~ 0.844, 观察者间的ICC范围为0.783 ~ 0.858, 均大于0.75, 一致性均较好。

2.3 影像组学标签构建及鉴别预测效能

采用Lasso-logistic回归模型, 从300个影像组学特征中选取出22个系数非零的影像组学特征, 见图2。

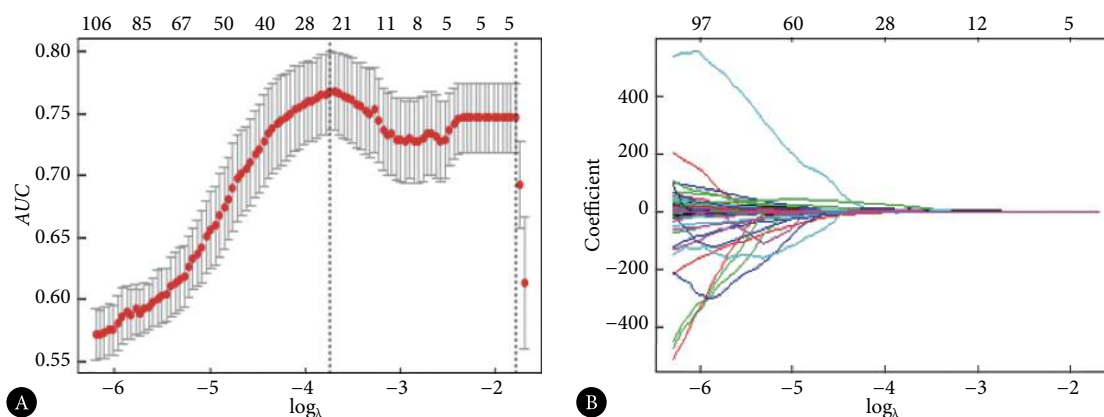


图 2 Lasso-logic模型中调节参数(λ)的选择(A)和300个影像组学特征在模型中的系数(B)

Fig 2 Selection of adjustment parameters (lambda) in Lasso-logic mode (A) and 300 imaging features in the model (B)

图2A的垂直线表明经过使用10倍交叉验证后选择的log₁₀值,选择得到22个系数非零的特征(图2B),根据系数权重线性拟合,计算每例患者的R值,形成每个患者的影像组学标签。图2B中的红线为影像组学标签预测效能的ROC曲线。

在训练组中,淋巴结阳性患者纹理特征R值为 -1.178 ± 0.491 ,淋巴结阴性为 -0.973 ± 0.518 ,阳性的影像组学标签值小于阴性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);在验证组中,阳性和阴性患者的纹理特征R值分别为 -1.042 ± 0.629 和 -0.867 ± 0.491 ,差异也有统计学意义($P < 0.05$)。对于鉴别预测能力,训练组影

像组学标签的AUC为0.781(95%可信区间为0.719~0.834),验证组的AUC为0.776(95%可信区间为0.708~0.815)。

2.4 建立影像组学联合预测模型

设Y为淋巴结转移状态(1=转移,0=未转移),X包括年龄(1=大于或等于55岁,0=小于55岁),性别(0=女,1=男),NSE、CEA、CYFRA21-1、CA125、CA153水平(1=超过正常值上限,0=正常范围)、影像组学标签(1=有,0=无),采用多因素logistic回归分析建立的影像组学模型结果,见表2,联合预测因子由影像组学标签,CEA、CYFRA21-1和CA125水平联合构成。

表 2 联合影像组学标签及临床危险因素鉴别NSCLC淋巴结转移的多因素logistic回归模型

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of radiomics signature and independent clinicopathologic risk factors in predicting LN metastasis

Factor	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
Age	0.017	0.209	0.243	0.924	0.965-1.007	>0.05
Sex	0.039	0.069	0.316	0.946	0.712-1.538	>0.05
NSE	0.715	1.381	0.268	0.883	0.719-1.046	>0.05
CEA	0.925	0.367	6.341	2.846	1.605-4.927	<0.01
CYFRA21-1	0.641	0.273	5.529	5.834	1.024-1.985	<0.01
CA125	0.029	0.013	4.923	2.131	1.321-4.721	<0.05
CA153	0.764	1.389	0.297	0.847	0.731-1.693	>0.05
Radiomics signature	0.107	0.040	7.218	5.351	3.852-5.182	<0.01

β : Partial regression coefficient; SE: Standard error; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

2.5 影像组学联合预测模型的鉴别预测效能和校准度

对于鉴别预测能力,联合预测模型在训练组中的AUC为0.836(95%可信区间为0.779~0.883),验证组的AUC为0.821(95%可信区间为0.764~0.866)。

无论是训练组(图3A)还是验证组(图3B),与单纯使用22个影像组学标记的模型相比,联合预测模型的预测淋巴结转移状态的效能均有提高,DeLong检验发现差异有统计学意义($P < 0.05$)。图4A和4B分别为训练组和验证组影像组学联合预测模型的校准

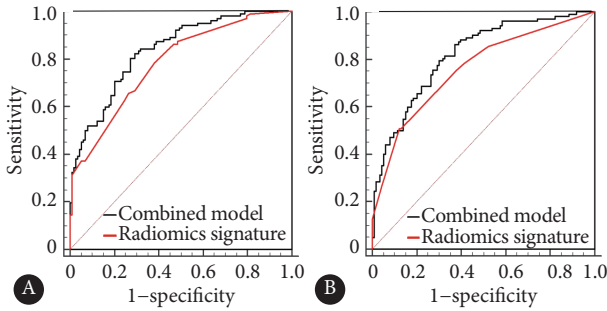


图3 影像组学标签及联合模型预测淋巴结状态的ROC曲线

Fig 3 ROC curve of the model including radiomics signature and clinicopathologic risk factors

A: Training cohorts; B: Validation cohorts

曲线,从平面图上可以看出,得出的离散实验点离对角线很近或几近重合,说明影像组学联合预测模型的校准度较高。

3 讨论

在临床工作中我们发现术前影像学资料分期与术后病理分期有很大差异,分析有以下原因:

①常规影像一般是通过淋巴结形态、大小、密度及

强化特点等这些肉眼可见的特征来判断有无转移,大部分为定性的数据;②阅片主观性较强,医生之间判断差异性较大;③淋巴结炎性反应性增生的干扰。因此,常规影像学检查判断术前淋巴结转移状态的准确性亟需提高。影像组学这一概念由LAMBIN等^[2]于2012年提出,定义为高通量地从放射影像中提取大量高级的定量影像学特征,并进行分析。通过计算机客观地提取、分析和判断影像图像信息,进而解决影像诊断中存在的问题,即能从CT、MRI的影像数据中提取强度、形状、纹理、小波等高维特征,通过精确的预测算法,最终能有效的预测肿瘤的临床分期、病理分型、诊疗方案的敏感性及生存期。然而,目前尚无影像组学特征预测肺癌患者淋巴结转移情况的报道。本研究建立了一个影像组学模型,能对术前淋巴结转移状态进行预测,从而帮助临床医生简单、直观地预测术前淋巴结转移情况,避免术前分期误判及肿瘤的过度治疗,降低患者经济负担。

何兰等^[12]总结出CEA、CYFRA21-1是非小细胞

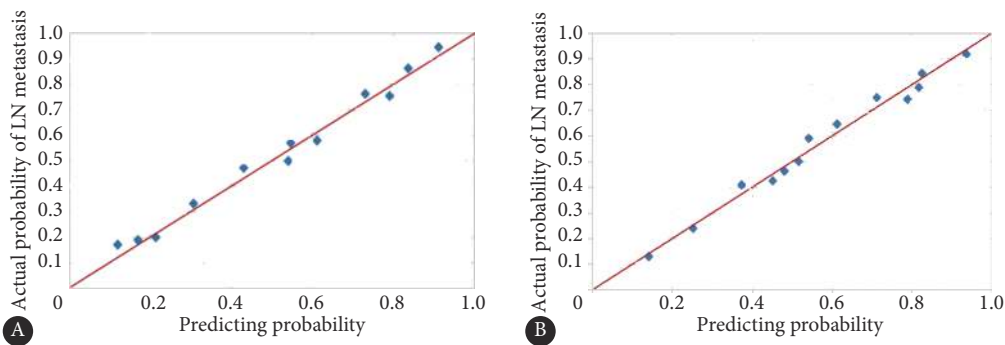


图4 影像组学联合预测模型的校准曲线

Fig 4 Correction curves of the model including radiomics signature and clinicopathologic risk factors

A: Training cohorts; B: Validation cohorts

肺癌临床分期的独立显著的危险因素,本研究采用多因素logistic回归分析得出肿瘤标志物中的CEA、CYFRA21-1、CA125水平为独立的危险因素,NSE、CA153差异无统计学意义,与何兰的研究结果相似,但本研究CA125也为独立危险因素,我们分析可能与200例患者中非小细胞肺癌中的腺癌人数比例较高有关。临床上,非小细胞肺癌中腺癌的发生比例高于鳞癌,在肺腺癌中CA125水平明显高于肺鳞癌与小细胞肺癌。本实验纳入的是非小细胞肺癌患者,并未将鳞癌和腺癌区分开,在后续的研究中我们也会对肿瘤的病理类型进行再分组,再来筛选独

立的肿瘤标志物危险因素。

一个好的疾病风险预测模型,不只是简单的因变量和自变量的数学组合,它背后的实际临床意义才是我们要把握的重点。本研究构建了一个能有效评估肺癌淋巴结转移的列线图模型,为了评价该模型的好坏,我们采用了区分度和校准度两个指标来评估。区分度是评价预测模型鉴别预测的能力,AUC是一个有效的评价指标。本研究中,两个组单用影像组学标签在预测效能的AUC均大于0.75,有较好的区分能力。两个组的影像组学联合预测模型的AUC均高于单用影像组学标签模型,联合预测

因子的预测效能显著提高。另外,我们采用了 Hosmer-Lemeshow good of fit test(拟合优度检验)来评价模型的校准度,该指标用来评价影像组学模型预测肺癌患者淋巴结转移事件概率的准确性,体现的是模型预测风险与实际转移风险的一致性,从校准曲线平面图上我们看到,离散的实验点距离对角线很近或者几近重合,说明了该模型的校准度较高。

本研究的局限性在于:肿瘤本身是三维立体的包块,而我们是选取二维最大径层面的肿瘤外轮廓放置ROI,不能准确全面的描述整个病灶的影像组学特征,今后可进一步优化影像特征提取软件以来提取三维图像特征;本研究为回顾性分析,我们在选择患者及收集临床资料等方面可能存在不可避免的选择性偏倚。

综上,本研究建立了联合影像组学标签、CEA、CYFRA21-1和CA125水平的影像组学模型,能有效预测术前非小细胞肺癌患者淋巴结转移情况,避免术前分期误判及肿瘤的过度治疗,降低患者经济负担。

参 考 文 献

- [1] 吴一龙,程颖,周清,等.中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指(2018.V1),中国临床肿瘤学会,北京:人民卫生出版社,2018:1-68.
- [2] 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.
- [3] GANESHAN B, PANAYIOTOU E, BURNAND K, *et al.* Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival. *Eur Radiol*, 2012, 22(7): 796-802.
- [4] RAVANELLI M, FARINA D, MORASSI M, *et al.* Texture analysis of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) on contrast-enhanced computed tomography: prediction of the response to the first-line chemotherapy. *Eur Radiol*, 2013, 23(2): 3450-3455.
- [5] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, *et al.* The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the tnm stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(6): 39-51.
- [6] HUANG Y, LIU Z, HE L, *et al.* Radiomics signature: a potential biomarker for the prediction of disease-free survival in early-stage (I or II) non-small cell lung cancer. *Radiology*, 2016, 281(3): 947-957.
- [7] SILVESTRI GA, GOULD MK, MARGOLIS ML, *et al.* Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007, 132(4): 178S-201S.
- [8] SELLAMI L, BEN SO, CHTOUROU K, *et al.* Breast cancer ultrasound images sequence exploration using BI-RADS features extraction: towards an advanced clinical aided tool for precise lesion characterization. *IEEE Trans Nanobiosci*. 2015, 14(7): 740-745.
- [9] FAVE X, MACKIN D, YANG J, *et al.* Can radiomics features be reproducibly measured from CBCT images for patients with non-small cell lung cancer? *Med Phys*, 2015, 42(12): 6784-6797.
- [10] THIBAUT G, FERTIL B, NAVARRO C, *et al.* Texture indexes and gray level size zone matrix application to cell nuclei classification. *Pattern Recogn Inf Process*, 2009, 13(5): 140-145.
- [11] AERTS HJ, VELAZQUEZ ER, LEIJENAAR RT, *et al.* Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 4006-4006.
- [12] 何兰,黄燕琪,马泽兰,等. CT影像组学在非小细胞肺癌临床分期中的价值. *中华放射学杂志*, 2017, 51(12): 906-911.

(2018-11-07收稿,2019-03-15修回)

编辑 吕熙