

MR 放射组学预测直肠腺癌患者神经周围侵犯的研究

杨彦松, 冯峰, 傅爱燕, 段书峰, 陈瑜凤, 葛亚琼

【摘要】 目的:探讨 MR 放射组学预测直肠腺癌患者神经周围侵犯(PNI)的价值。**方法:**将 2016 年 12 月—2019 年 7 月经本院全直肠系膜切除术后病理证实为直肠腺癌的 110 例患者纳入本研究, 所有患者均行高分辨率直肠 MR 扫描, 在直肠病灶高分辨率横轴面 T₂WI 上勾画病灶, 运用 AK 软件提取 396 放射组学特征, 患者按 13:7 的比例分为训练集(72 例)和验证集(38 例), 以术后病理为金标准, 采用最大相关最小冗余的方式对组学特征进行初步筛选, 保留 10 个有最大预测效能的特征, 然后进行 LASSO 回归分析, 构建影像组学模型。采用 ROC 曲线分析评估模型预测 PNI 的效能, 决策曲线分析法评估模型的临床价值。**结果:**训练集 72 例, 验证集 38 例, 两组年龄(65.6±9.7 岁 vs 64.4±9.8 岁, $t=0.363, P=0.719$)、性别(男:女为 50:22 vs 26:12, $\chi^2=0.012, P=0.912$)、CEA[2.86(1.49, 4.84)ng/mL vs 3.20(2.14, 6.37)ng/mL, $Z=-0.0990, P=0.322$]差异无统计学意义。术后病理提示有 PNI 的患者 24 例, 无 PNI 的患者 86 例, PNI 组和无 PNI 组年龄(63.9±12.1 岁 vs 64.9±9.0 岁, $t=0.423, P=0.673$)、性别(男:女, 57:27 vs 9:7, $\chi^2=0.253, P=0.615$)、CEA[3.20(1.94, 4.88)ng/mL vs 2.90(1.68, 6.12)ng/mL, $Z=-0.004, P=0.997$]差异无统计学意义, 训练集中最终选取了 9 个 MR 放射组学参数, 根据公式计算 Radscore, 构建出最佳预测模型, OR 值为 5.54, $P<0.05$, 训练集曲线下面积约 0.79, 验证集曲线下面积约 0.76。决策曲线显示阈值在 0.2~1 较大的范围内, 该模型净受益率比简单模型高。**结论:**采用 MR 放射组学构建的模型可较好预测直肠腺癌神经周围侵犯。

【关键词】 直肠肿瘤; 放射组学; 磁共振成像; 神经周围侵犯

【中图分类号】 R445.2; R735.37 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)11-1192-06

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.11.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Development and validation of a radiomics model for prediction of perineural invasion in rectal cancer

YANG Yan-song, FENG Feng, FU Ai-yan, et al. Department of Radiology, Nantong Tumor Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu 226000, China

【Abstract】 Objective: To develop and verify a radiomics model for prediction of perineural invasion in rectal cancer. **Methods:** 110 patients with rectal cancer confirmed by pathology after total mesorectal excision in our hospital from December 2016 to July 2019 were enrolled in the study. All patients underwent high-resolution rectal MR scan. The margins of lesion were delineated on high-resolution axial T₂WI images, and 396 radiological features were extracted using AK software. The patients were divided into training set and verification set according to the ratio of 20:13. The result of postoperative pathology is used as the gold standard. Firstly, the omics features were initially screened by the method of maximum correlation and minimum redundancy, and 10 features with the greatest predictive power were retained. Then LASSO regression analysis was performed to construct an image omics model. The ROC analysis evaluate the value of the model used to predict peripheral neurological invasion. Decision curve analysis were used to evaluate the clinical value of validation model. **Results:** 110 patients were enrolled in the study finally, 72 in the training set, and 38 in the validation set. The age (65.6±9.7 years vs 64.4±9.8 years, $t=0.363, P=0.719$), gender (male/female, 50/22 vs 26/12, $\chi^2=0.012, P=0.912$) and CEA [2.86(1.49, 4.84)ng/mL vs 3.20(2.14, 6.37)ng/mL, $Z=-0.0990, P=0.322$] between the two groups were not significantly different. After TME, the pathology showed 24 patients with PNI, 86 patients without PNI, age (63.9±12.1 years vs 64.9±9.0 years old, $t=$

作者单位: 226000 江苏, 南通大学附属肿瘤医院影像科

作者简介: 杨彦松(1988—), 男, 河北石家庄人, 硕士, 住院医师, 主要从事腹部肿瘤的 CT 及 MR 影像诊断工作。

通讯作者: 冯峰, E-mail: drfengfeng@163.com

0.423, $P=0.673$), gender (male/female, 57/27 vs 9/7, $\chi^2=0.253$, $P=0.615$) and CEA [3.20(1.94, 4.88)ng/mL vs 2.90(1.68, 6.12)ng/mL, $Z=-0.004$, $P=0.997$] between PNI group and non-PNI group were not significantly different. Nine MR radiological parameters were finally selected in the training set. According to the formula, radscore was calculated to construct the best prediction model. The OR value was 5.54, $P<0.05$, the area under the training set curve was about 0.79, and the area under the verification set curve was about 0.76. The decision curve shows that the net benefit rate of the model was higher than the simple model in the threshold range from 0.2~1. **Conclusion:** Models constructed with MR radiomics data can predict peripheral nerve invasion in rectal cancer to a certain extent.

【Key words】 Rectal neoplasms; Radiomics; Magnetic resonance imaging; Peripheral nerve invasion

直肠癌是男性和女性均较常见的恶性肿瘤^[1], 年龄小于 50 岁的人群患病率逐年增加, 且在低年龄组中死亡率每年增加 1%^[2]。全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 是用于直肠癌治疗的标准经腹手术^[3]。肿瘤神经周围侵犯 (perineural invasion, PNI) 是直肠癌患者转移扩散的可能途径^[4], 与预后不良有关^[4-9]。因此术前准确预测评估 PNI 至关重要^[3]。目前评估直肠癌 PNI 的影像学研究较少, 本研究旨在探讨术前 MR 放射组学模型预测直肠癌患者 PNI 的价值。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性分析本院 2016 年 12 月—2019 年 7 月经 TME 手术病理证实为直肠癌的患者 136 例。入组标准: ①手术病理证实为直肠腺癌; ②MR 检查前未行放疗、新辅助治疗等相关治疗; ③术前 1 周内在本院行高分辨率直肠 MR 扫描。排除标准: ①术后病理为粘液腺癌、肿瘤病灶含粘液分泌或其他病理类型的腺癌; ②术前检查提示远处转移或患者身体不佳未行 TME 手术; ③MR 检查图像伪影较大, 无法勾画病灶。136 例直肠癌患者中, 排除 16 例粘液腺癌, 4 例含分泌粘液的腺癌, 3 例神经内分泌肿瘤, 3 例腺瘤, 最终共计 110 例患者入组, 其中男 76 例, 女 34 例, 平均年龄 (64.2±9.7) 岁。

2. MR 检查及方法

患者检查前禁食 4h, 检查前使用开塞露清洁肠道, 采用 Siemens Magnetom verio 3.0 超导 MR 扫描仪及 8 通道体部表面相控阵线圈。患者取仰卧位, 足先进。扫描范围设置为两侧髂棘到两侧腹股沟下缘。扫描方案参照文献报道方法^[10], 依次行脂肪抑制 T₂WI 矢状面及冠状面、DWI 扫描, 然后在垂直于直肠肿瘤长轴方向行高分辨率轴位 T₂WI 扫描, 最后行 VIBE 系列 T₁WI 平扫和动静脉期增强扫描, 扫描参数见表 1。

表 1 直肠癌 MR 扫描参数

参数	压脂 T ₂ WI	压脂 T ₂ WI	DWI (b=0, 1000s/mm ²)	高分辨率 T ₂ WI	VIBE
扫描体位	矢状面	冠状面	横轴面	轴面	横轴面
FOV(mm)	250	380	400	180	380
矩阵	256	320	170	384	320
TR(ms)	9900	9900	7100	2100	3.41
TE(ms)	96	96	79	64	1.3
层厚(mm)	4	4	5	3	3
层间距(mm)	0.8	0.8	1	0.6	—
Averages	2	2	—	4	1
带宽(Hz/Px)	200	200	1960	200	450

3. 图像勾画

选取高分辨率 T₂WI 横轴面病灶最大截面所在层面^[11], 使用 ITK-SNAP3.8 软件勾画病灶。

4. 建立影像组学特征模型^[12-14]

使用 AK 软件 (GE healthcare, version 3.2.0) 从图像中提取 396 特征, 包括 42 个直方图特征, 20 个形态特征, 334 个纹理特征, 将患者按 13:7 的比例分为训练集 (72 例) 和验证集 (38 例)。训练集用于影像特征的筛选与建模, 验证集用来评估模型的稳定性及可行性。首先采用最大相关最小冗余的方式对组学特征进行初步筛选, 保留 10 个有最大预测效能的特征, 然后将剩余的影像特征作 LASSO 回归分析, 通过 10 折交叉验证筛选 LASSO 回归模型的最优超参数 lambda 值, 在最优 lambda 值下, 特征系数不为 0 的参数作为最终构建影像组学评分 (Radscore) 的特征。Radscore 为最终所保留的特征与各自对应系数乘积的和, 其公式为 $Radscore = \text{截距} + \beta_i \cdot X_i$, 按这个公式分别计算每一个样本的 Radscore; 并由样本的 Radscore 根据阈值对样本进行分类, 评分大于阈值的样本归为一类, 小于阈值的样本归为另一类, 采用 wilcoxon 检验比较两组间 Radscore 的差异。ROC 曲线分析用于评价模型的预测能力。首先得到训练集的 ROC 曲线, 根据约登指数选择最优的判别阈值, 进而得到模型在训练集上的效能。决策曲线分析用于分析模型的临床应用价值。在验证集中, 根据影像组学评分公式计算出每个被测试的评分, 得出验证集 ROC 曲线, 利用训练集中

所得到的阈值,判断模型在验证集上的预测效能。

5. 统计分析

本研究采用 R 语言 (Version 3.5.1, www.R-project.org) 进行统计学分析,“mRMRe”程序包采用最大相关最小冗余的方式对组学特征进行初步筛选,保留 10 个有最大预测效能的特征,“glmnet”程序包用于选择最佳的特征集合并进行 LASSO 回归分析,构建影像组学模型。ROC 分析是基于“pROC”程序包来评估模型预测 PNI 的效能。“ModelGood”程序包用来进行模型的校准分析。“rmda”程序包用于绘制决策曲线,验证模型的临床价值。采用独立样本 t 检验、 χ^2 检验及秩和检验比较训练集、验证集和 PNI 组和无 PNI 组年龄、性别、CEA 的差异。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果

1. 患者一般资料分析

训练集 72 例,验证集 38 例,两组年龄 (65.6 ± 9.7 岁, 64.4 ± 9.8 岁, $t = 0.363$, $P = 0.719$)、性别 (男女比例 50:22 和 26:12, $\chi^2 = 0.012$, $P = 0.912$)、CEA [$2.86 (1.49, 4.84)$ ng/mL, $3.20 (2.14, 6.37)$ ng/mL, $Z = -0.0990$, $P = 0.322$] 差异均无统计学意义。术后病理提示有 PNI 的患者 24 例,无 PNI 的患者 86 例, PNI 组和无 PNI 组两组间年龄 (63.9 ± 12.1 岁, 64.9 ± 9.0 岁, $t = 0.423$, $P = 0.673$)、性别 (男女比例 57:27 和 9:7, $\chi^2 = 0.253$, $P = 0.615$)、CEA [$3.20 (1.94, 4.88)$ ng/mL, $2.90 (1.68, 6.12)$ ng/mL, $Z = -0.004$, $P = 0.997$] 差异无统计学意义。

2. 构建放射组学预测模型

表 2 LASSO 降维为最后保留的特征表

Feature	系数	OR	Lower	Upper	P 值
Correlation_angle135_offset7	0.163	1.59	0.815	3.51	0.204
HighGreyLevelRunEmphasis_AllDirection_offset7_SD	-0.299	1.12	3.74	2.85	0.835
LongRunLowGreyLevelEmphasis_AllDirection_offset1_SD	0.339	2.57	0.643	1.38	0.766
RunLengthNonuniformity_AllDirection_offset7_SD	0.331	2.07	0.776	7.56	0.194
InverseDifferenceMoment_AllDirection_offset7_SD	0.334	0.447	1.76	0.89	0.044
ClusterProminence_angle135_offset7	0.448	2.32	1.08	5.72	0.044
LongRunHighGreyLevelEmphasis_AllDirection_offset1_SD	0.282	1.58	0.507	1.01	0.55
ClusterShade_AllDirection_offset1_SD	-0.647	0.25	0.0194	0.907	0.141
RunLengthNonuniformity_AllDirection_offset4_SD	-0.109	0.699	0.34	1.38	0.302
Radscore	/	5.54	2.38	16.9	0.000576

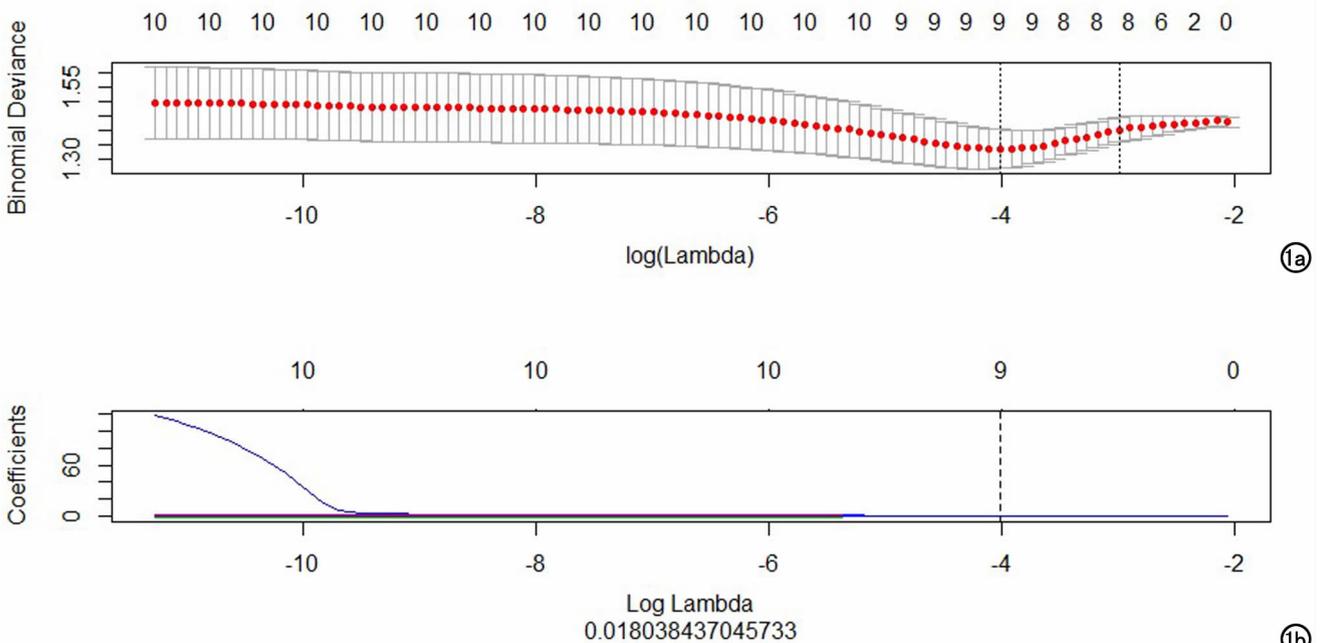


图 1 采用 LASSO 10 折交叉验证图。a) 用 10 倍交叉验证的方法寻找 LASSO 的超参数 lambda, 模型偏差最低点对应的横坐标为最优的 lambda 值, 即第一个虚线所在位置; b) 图中每条彩色的线代表特征的系数随 lambda 值的变化曲线, 通过图 a 寻找到的 lambda 值 (虚线代表的位置) 来确定哪个参数的系数不为 0, 则该参数用于最后的模型构建。

首先采用最大相关最小冗余的方式对组学特征进行初步筛选,保留 10 个有最大预测效能的特征,然后将剩余的影像特征作 LASSO 回归分析,通过 10 折交叉验证筛选 LASSO 回归模型的最优超参数 lambda 值(图 1)。LASSO 降维为最后保留的特征见表 2,特征系数绝对值越大,表明该特征与 PNI 之间的关系越大,预测价值越大。

3. 计算影像组学模型的预测效能

Radscore 是由模型构建的特征乘以对应的系数之和所得,其公式为“Radscore=截距+ $\beta_i \cdot X_i$ ”,按这个公式分别计算每一个样本的 Radscore;并由样本的 Radscore 根据阈值对样本进行分类,评分大于阈值的样本归为一类,小于阈值的样本归为另一类,wilcoxon 检验两组 P 值均 <0.05 ,两组分类差异具有统计学意义(图 2)。

$$\begin{aligned} \text{Radscore} = & 0.163 * \text{Correlation_angle135_offset7} \\ & + -0.299 * \text{HighGreyLevelRunEmphasis_AllDirection_offset7_SD} \\ & + 0.339 * \text{LongRunLowGreyLevelEmphasis_AllDirection_offset1_SD} \\ & + 0.331 * \text{RunLengthNonuniformity_AllDirection_offset7_SD} \\ & + -0.334 * \text{InverseDifferenceMoment_AllDirection_offset7_SD} \\ & + 0.448 * \text{ClusterProminence_angle135_offset7} \\ & + 0.282 * \text{LongRunHighGreyLevelEmphasis_AllDirection_offset1_SD} \\ & + -0.647 * \text{ClusterShade_AllDirection_offset1_SD} \\ & + -0.109 * \text{RunLengthNonuniformity_AllDirection_offset4_SD} \\ & + -0.028 \end{aligned}$$

绘制该模型预测 PNI 的 ROC 曲线(图 3),计算阈

值时训练集和验证集的效能,训练集曲线下面积(area under the curve,AUC)为 0.79,验证集 AUC 为 0.76。

该模型的临床应用价值,决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)显示阈值在 0.2~1 较大的范围内,模型的净收益较大(图 4),在这个阈值范围内使用模型来预测 PNI 相对安全。

讨论

直肠癌术后病理提示 PNI 是术后病理诊断的一个内容,多项研究证实直肠癌患者 PNI 与较差的预后相关^[4-9]。有 PNI 的直肠癌患者较无 PNI 的直肠癌患者总生存率(overall survival,OS)降低,无病生存率(disease free survival,DFS)降低,局部复发率(local recurrence,LR)增高。

一项纳入 269 例直肠癌切除术后生存分析的单中心回顾性研究发现,无 PNI 的患者较 PNI 患者的 5 年生存率提高了 4 倍^[8]。Quah 等^[9]对 448 例 II 期直肠癌患者进行长期随访,中位随访时间约 53 个月,多变量分析显示 PNI 患者的 5 年 DFS 显著低于无 PNI 的患者(29% vs. 82%, $P=0.0005$)。III 期的直肠癌患者有与上述研究类似的结果^[7]。

一项纳入 58 项研究的 22900 例直肠癌患者的 Meta 分析^[4]结果表明 PNI 与 LR 增加、5 年无病生存率(5-year disease free survival,5yDFS)减少、5 年癌症特异性生存率(5-year cancer-specific survival,5yCSS)减少和 5 年总生存率(5-year overall survival,5yOS)减少相关,多因素分析显示 PNI 是 5yDFS,

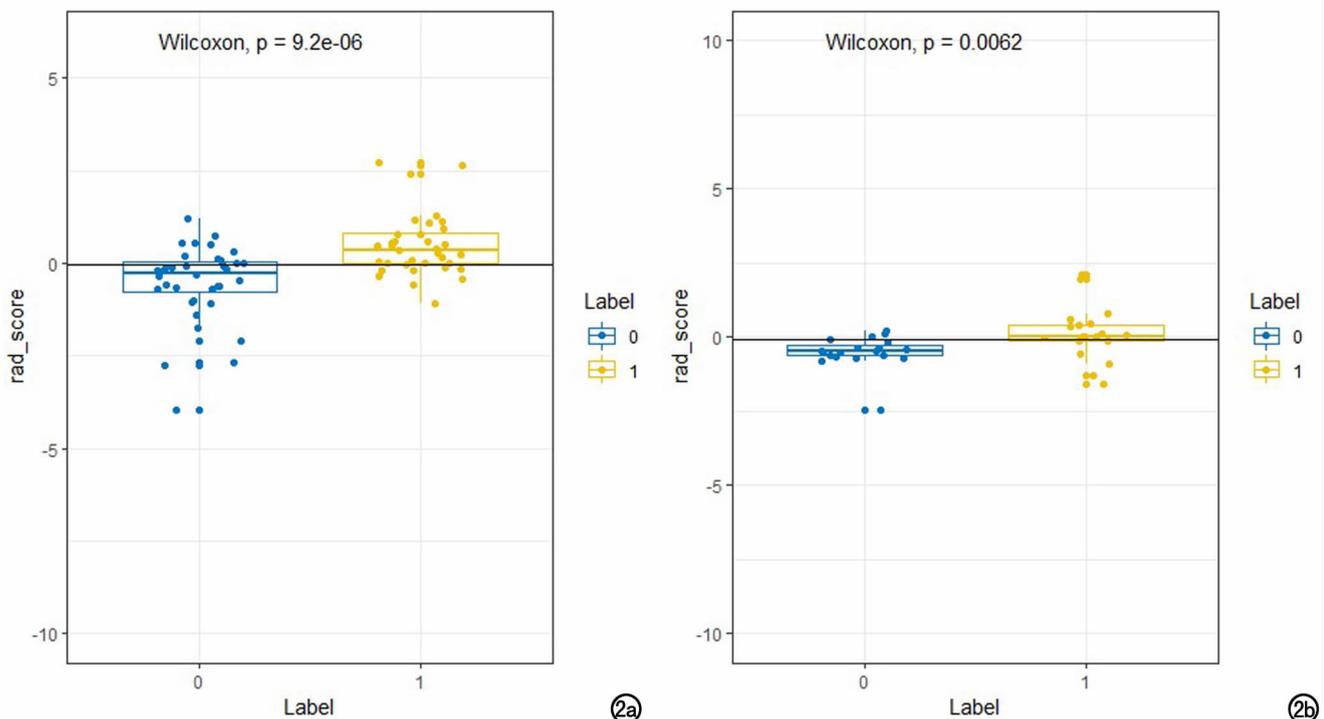


图 2 wilcoxon 检验。两组 P 值均 <0.05 ,两组差异具有统计学意义。

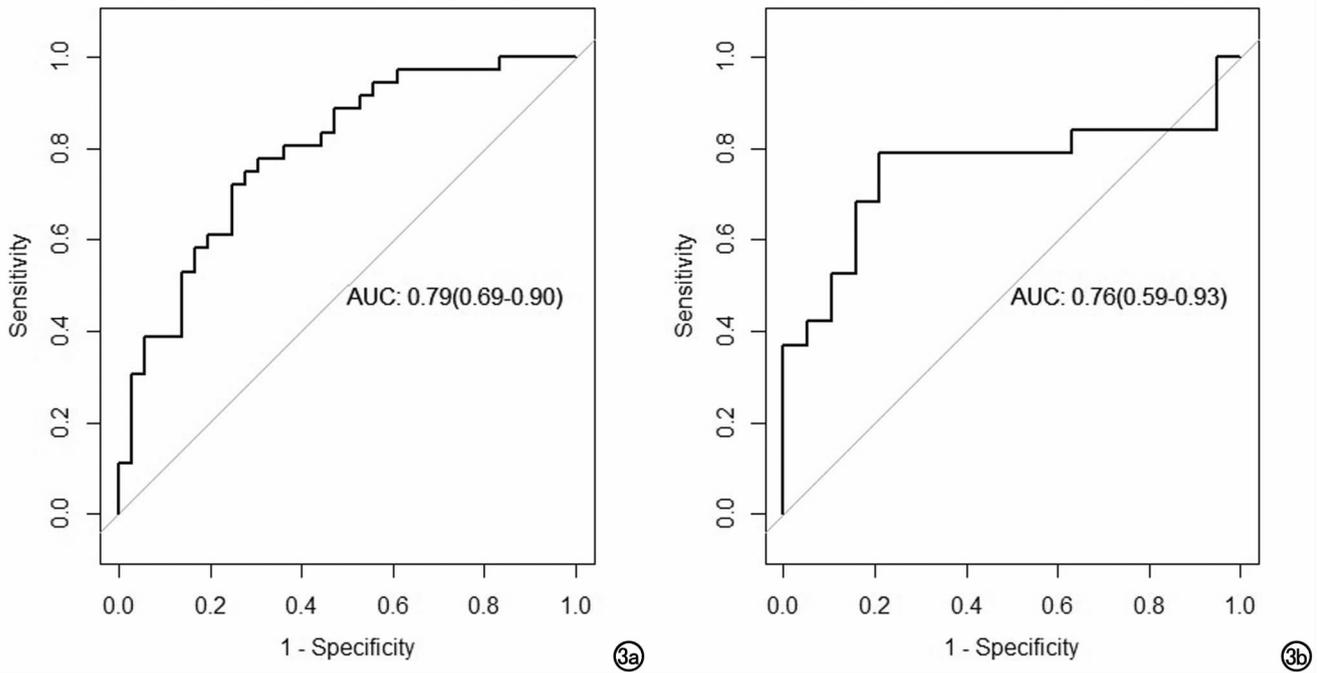


图3 该模型预测PNI的ROC曲线。a)验证集;b)训练集。

5yCSS和5yOS的独立预后因素。

目前术前用现有的影像方法评估预测PNI相关研究较少。放射组学是目前新兴的研究热点,通过提取高通量的影像特征,分析其与疾病异质性的相关性,构建预测疾病异质性的模型^[12-15]。如Park等^[12]将294例接受术前MRI检查的浸润性乳腺癌患者随机分为训练组($n=194$)和验证组($n=100$),基于训练集中的弹性网络回归生成Rad-score,最终构建了结合Rad-score、MRI及临床病理学特征的放射组学列线图,结果显示在训练组和验证组中,较高的Rad评分与较差的DFS显著相关(P 分别为0.002和0.036)。放射组学列线图估计DFS(C指数0.76,95%CI为

0.74~0.77)优于临床病理学(C指数0.72,95%CI为0.70~0.74)或仅有Rad评分的列线图(C指数0.67,95%CI为0.65~0.69)^[12]。Chen等研究回顾性分析487例病理诊断为非小细胞肺癌的增强CT图像,每个患者提取了511个放射组学特征,最终构建了基于9放射学特征的Rad-score,用于区分非小细胞肺癌的组织分化水平(训练集AUC=0.763,验证集AUC=0.782)^[13]。Xu等^[14]通过回顾性分析提取495名肝癌患者的CT影像特征和临床特征,建立一个在肝癌细胞术前预测微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)的模型,训练集AUC为0.909,验证集AUC为0.889,多因素回归分析显示Radscore计算的MVI概率、组织学MVI、肿瘤大小和Edmondson-Steiner等级与疾病特异性复发和死亡率独立相关。通过对诸如上述放射组学文献的阅读与思考,我们试图通过构建放射组学模型预测直肠癌PNI。本研究通过提取高通量的放射组学数据,成功构建有效稳定可行的预测直肠癌PNI的模型,能较好的预测PNI,训练集AUC为0.79,验证集AUC为0.76。

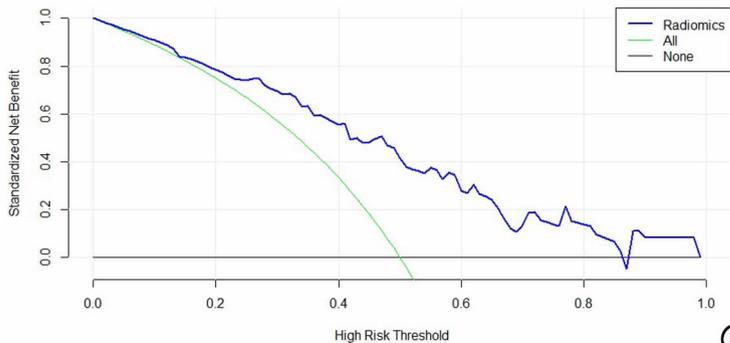


图4 该模型的DCA。横坐标为阈值概率,绿色曲线表示所有样本都为阳性,都接受干预,黑色水平线表示所有样本都为阴性,不做任何干预;蓝色曲线表示阈值在0.2~1较大的范围内,模型的净收益大于其它两种情况。

本研究有以下不足之处,首先样本量相对较少,尚待后期扩充样本量进行进一步研究;其次本研究中因所有入选患者均行TME,无T4期患者纳入,无法评估该模型在T4期患者中预测价值;最后本研究选取高分辨率T₂WI轴位最大截面勾画病灶,非全体积,数据可能存在一定偏差。

总之,通过提取高通量的放射组学数据,建立预测直肠癌 PNI 的模型,能较好的预测 PNI,早期评估预后。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144:1941-1953.
- [2] American Cancer Society. Cancer facts and figures 2018[EB/OL] [2019-09-29]. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018>.
- [3] Al B, Alan P, Mahmoud M, et al. National comprehensive cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Rectal Cancer, Version 2. 2019[EB/OL] [2019-09-29]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [4] Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, et al. Perineural invasion is a strong prognostic factor in colorectal cancer; a systematic review [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(1):103.
- [5] Alsukhni E, Attwood K, Gabriel EM, et al. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer; A retrospective cohort study [J]. *International J Surgery*, 2017, 37:42-49.
- [6] Mayo E, Llanos AAM, Yi X, et al. Prognostic value of tumour deposit and perineural invasion status in colorectal cancer patients; a SEER-based population study [J]. *Histopathology*, 2016, 69(2):230-238.
- [7] Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection[J]. *J Surg Oncol*, 2003, 84:127-131.
- [8] Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31):5131.
- [9] Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy[J]. *Diseases Colon Rectum*, 2008, 51(5):503-507.
- [10] Gollub MJ, Arya S, Beets-Tan RG, et al. Use of magnetic resonance imaging in rectal cancer patients; Society of Abdominal Radiology (SAR) rectal cancer disease-focused panel (DFP) recommendations 2017[J]. *Abdom Radiol*, 2018, (2):1-10.
- [11] Huang Y, Liang C, He L, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer [J]. *Science Foundation China*, 2016, 34(4):2157-2164.
- [12] Park H, Lim Y, Ko ES, et al. Radiomics signature on magnetic resonance imaging; association with disease-free survival in patients with invasive breast cancer [J]. *Clin Cancer Research*, 2018, 24(19):3783.
- [13] Chen X, Fang M, Dong D, et al. A radiomics signature in preoperative predicting degree of tumor differentiation in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Academic Radiology*, 2018, 25(12):1548-1555.
- [14] Xu X, Zhang HL, Liu QP, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2019, 70:1133-1144.
- [15] 杨采薇, 蒋涵羽, 刘曦娇, 等. 影像组学在胰腺肿瘤病变影像学评估中的研究进展 [J]. *放射学实践*, 2019, 34(9):963-968.

(收稿日期:2019-08-11 修回日期:2019-09-29)

下期要目

肝硬化结节病理基础与早期肝癌诊断和鉴别
基于同济指数法结合等渗对比剂行 CCTA 的优势
基于 HRCR 评估感音聋患儿永存岩鳞窦的发生率
MRI 征象评分对胎盘种植异常诊断的价值
快速心率超高速宽体探测器 CT 单心动周期
冠状动脉成像
原发性肺黏液腺癌 CT 表现分析
髓系肉瘤的 CT 和 MRI 影像分析

颅内孤立性纤维瘤/血管外皮瘤的影像表现与病理分析
血液病异基因造血干细胞移植后中枢神经系统慢性移植
抗宿主病的 MRI 表现
MSCT 评估 Stanford B 型急性主动脉夹层动脉弹性的初探
IVIM-DWI 辅助 DCE-MRI 在乳腺非肿块样强化病变
良、恶性鉴别诊断中的价值
磁共振增强特征和 ADC 值与乳腺癌分子分型相关性的
Logistic 分析