•腹部影像学 •

多方位 MRI 影像组学预测局部进展期直肠癌新辅助放化疗疗效

周晓俞,杨筠,刘学焕,包翠萍,董龙春,刘筠

【摘要】目的:采用MRI影像组学方法,提取局部进展期直肠癌(LARC)病灶影像组学特征,并联 合临床及常规影像特征构建预测模型,探讨模型对新辅助放化疗(nCRT)疗效的预测效能。方法:回顾 性分析 209 例 LARC 患者 nCRT 前的临床及影像资料。LARC 患者在 nCRT 后 6~8 周行全系膜切除 术(TME),并评估肿瘤病理退缩分级(TRG)。按疗效分为 nCRT 反应良好组(TRG0~1级)和反应不 良组(TRG2~3级),按照1:1随机分为训练组和验证组对模型进行内部验证。手动勾画 T。WI 序列横 轴面(TRA)、矢状面(SAG)及冠状面(COR)图像提取影像组学特征,采用 LASSO 回归筛选特征并构 建影像组学标签。通过多因素 logistics 分析筛选 nCRT 疗效的独立预测因子并构建联合预测模型,采 用 ROC 曲线及校正曲线对模型进行评估,并使用临床决策曲线评价模型的临床价值。结果:209 例患 者中 nCRT 反应良好组 61例,反应不良组 148例。T2WI 序列横轴面、矢状面、冠状面图像各提取 379 个影像组学特征, ICC 为 0.9 的特征中 TRA 96 个, SAG 88 个, COR 91 个。LASSO 回归筛选的特征中 TRA 4 个, SAG 5 个, COR 2 个, 联合图像(COM)7 个。TRA、SAG、COR、COM 等四个影像组学标签 模型预测 nCRT 疗效的 AUC 值分别为 0.637、0.682、0.619、0.731。多因素 logistics 分析结果表明 COM 影像组学标签、升高的 CEA(>3.4 ng/mL)和壁外血管侵犯(EMVI)是 nCRT 疗效的独立预测因 子,联合三者构建的联合预测模型预测 nCRT 疗效的 AUC 值为 0.811,模型得到了很好的内部验证,校 准度较高,临床决策曲线显示了较高的临床应用价值。结论:联合 T。WI 序列横轴面、矢状面、冠状面图 像构建的多方位影像组学标签可以在治疗前对 LARC 患者 nCRT 疗效进行预测,联合升高的 CEA(> 3.4 ngmL)、EMVI、COM 影像组学标签等构建的模型,其预测效能进一步提高,可以辅助制定个体化诊 疗方案,实现最大治疗收益。

【关键词】 直肠肿瘤;局部进展期直肠癌;新辅助放化疗;影像组学;磁共振成像;疗效评估 【中图分类号】R735.3;R445.2 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2024)02-0218-09 DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.02.013 开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Multi-directional MRI radiomics to predict the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer ZHOU Xiao-yu, YANG Jun, LIU Xue-huan, et al. Department of Medical Imaging, Yancheng Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu 224001, China

[Abstract] Objective: The radiomics features of locally advanced rectal cancer (LARC) lesions were extracted using the MRI radiomics method, and a prediction model was constructed by combining clinical and conventional imaging features to explore the predictive efficacy of the model on the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT). Methods: The clinical and imaging data of 209 LARC patients before nCRT were retrospectively analyzed. Total mesorectal resection (TME) was performed on the patients with LARC 6~8 weeks after nCRT, and were assessed for tumor pathological regression grading (TRG). According to the efficacy, the patients were divided into a group of good nCRT response (TRG0~1 grade) and a group of poor response (TRG2~3 grade). It were randomly divided into training and verification group in accordance with 1:1 for internal verification of the model. The radiomics features were extracted through mannually sketching the transverse, sagittal and coronal T_2 WI images. The features were screened by LASSO regression, and the radiomics labels were con-

作者单位:224001 江苏,南京中医药大学附属盐城市中医院医学影像科(周晓俞);300122 天津,天津市人民医院影像中心(杨筠、刘学焕、包翠萍、董龙春);天津市第四中心医院,天津市人民医院转化学院(刘筠)

作者简介:周晓俞(1992-),男,湖北咸宁人,硕士研究生,住院医师,主要从事腹盆部疾病影像诊断工作。

通讯作者:刘筠, E-mail: cjr.liujun@vip.163.com

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.12174203);天津市科技计划面上项目(21JCYBJC00120)

structed. Then, the independent predictors of the efficacy of nCRT were screened by multifactorial logistic analysis to construct prediction model. The ROC curves and correction curves were used to evaluate the model, and the clinical value of the model was evaluated by clinical decision curves. Results: Among 209 patients, 61 had good nCRT response and 148 had poor nCRT response. A total of 379 radiomics features were extracted from each of the transverse, sagittal and coronal T_2 WI images. The features with ICC >0.9; TRA: 96, SAG: 88, COR: 91. LASSO regression screening features; TRA: 4, SAG: 5, COR: 2, COM: 7. The AUC values of TRA, SAG, COR and COM radiomics labels models in predicting the efficacy of nCRT were 0.637, 0.682, 0.619 and 0.731, respectively. The results of multivariate logistic analysis showed that the COM radiomics labelling, elevated CEA level (>3.4ng/mL) and extra-mural vascular invasion (EMVI) were independent predictors of the efficacy of nCRT. The area of AUC cureve of prediction model was 0.811. The model was well validated internally, with high calibration, and the clinical decision curve showed high clinical application value. **Conclusions**: The multi-directional radiomics labels constructed by combining transverse, sagittal and coronal images form T_2 WI sequences can predict the efficacy of nCRT in LARC patients. The predictive efficacy of the model is further improved by combining the elevated CEA (>3.4ng/mL), EMVI and COM radiomics label, which can assist in formulating individualized diagnosis and treatment plans to achieve maximum benefits.

(Key words) Rectal tumor; Locally advanced rectal cancer; Neoadjuvant chemoradiation; Radiomics; Magnetic resonance imaging; Efficacy evaluation

结直肠癌是我国常见的消化道肿瘤之一,发病率 和死亡率均呈上升趋势^[1]。局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC) 被定义为侵出肠壁 肌层的原发性肿瘤(T3~T4),伴或不伴外周淋巴结转 移(N0~N2),且通过影像学或病理学检查无远处转 移^[2]。术前新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiation,nCRT)后 6~8 周行全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME), 术后辅助化疗已成为 LARC 的标准治疗方案^[3]。nCRT 可以最大限度杀伤 肿瘤细胞,缩小肿瘤体积,降低微小转移灶的发生,而 且还能提高保肛率,降低复发率,改善预后[4.5]。因 此,治疗前准确评判 nCRT 疗效对临床制定个体化诊 疗方案尤为关键。目前影像组学对于 nCRT 疗效预 测大多数是基于横轴面图像肿瘤最大层面的特征,缺 乏对病变的整体反映,也有一些研究是基于肿瘤体积 的特征,但手动分割耗时较长、可重复性差,临床应用 存在局限性^[6,7]。本研究基于 MRI 影像组学方法,手 动分割 T₂WI 序列横轴面、矢状面及冠状面图像提取 LARC 病灶影像组学特征,并联合临床及常规影像特 征,构建 nCRT 疗效预测模型,为临床疗效预判提供 参考。

材料与方法

1.研究对象

回顾性搜集 2016 年 1 月至 2020 年 7 月在天津市 人民医院收治的经病理活检及临床、影像综合诊断为 LARC,并经 nCRT 后 6~8 周接受 TME 手术的 209 例患者。病例纳入标准:①经病理证实为直肠癌;②局 部进展期,无远处转移;③进行新辅助放化疗;④术后 有肿瘤退缩分级的病理资料;⑤MRI图像满足分析要 求。病例排除标准:①临床及病理资料不完整;②未完 成全部疗程新辅助放化疗;③既往有其他恶性肿瘤史 或放化疗治疗史。本研究共搜集 357 例患者,排除病 理资料不完整者 110 例,病理证实为其他组织类型者 23 例(黏液腺癌 15 例,印戒细胞癌 6 例,腺鳞癌 2 例),新辅助放化疗疗程不完整者 15 例,最终 209 例患 者纳入本研究,其中男 155 例,女 54 例,年龄 28~85 岁,平均(58.19±10.16)岁。搜集患者 nCRT 前年龄、 性别、身高、体重、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA199、血红蛋白、中性粒细胞、淋巴 细胞等资料,并计算中性粒细胞-淋巴细胞比例(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR).

nCRT 方案按照结直肠癌诊疗指南进行,nCRT 方案为放疗+卡培他滨化疗:放疗 5 周,剂量 45.0~ 50.4 Gy/25~28 次,单次剂量 1.8~2.0 Gy;期间卡培 他滨 825 mg/m²,每天 2 次,每周 5 天。

2.MRI 检查方法及图像分析

所有患者 nCRT 前均行直肠 MRI 检查,采用 3.0T磁共振扫描仪(Siemens magnetom skyra,西门 子,德国),18 通道相控阵线圈。检查前禁食 6~8 h, 并清洁灌肠。检查时对患者进行呼吸训练,以减少呼 吸及运动伪影。扫描序列包括轴面、矢状面、冠状面

T_2 WI 及轴面 T_1 WI,具体扫描参数见表 1。

表1 直肠癌 MRI 扫描序列及参数

扫描序列	TR TE (ms) (ms)	视野 (mm)	矩阵	层厚 (mm)	层间距 (mm)
轴面 T2WI TSE	6600 96.0	240×240	384×384	3	0.9
轴面 T1WI TSE	450 8.4	400×400	384×320	7	1.0
矢状面 T₂WI TSE	7090 96.0	280×280	384×320	5	1.0
冠状面 T ₂ WI TSE	3500 82.0	300×225	384×384	3	0.9

MRI图像评估由两位高年资影像诊断医师进行, 产生分歧时与另一位高年资医师协商后达成一致。分 析指标包括肿瘤长径、肿瘤下缘距肛缘的距离(distance of tumor from the anal verge, DTAV)、直肠癌 环周切缘 (circumferential resection margin, CRM)、 壁外血管侵犯(extramural venous invasion, EMVI)、 T 分期、N 分期等常规影像特征。CRM 是指直肠肿瘤 浸润最深处与直肠系膜筋膜之间的最短距离,CRM≪ 1 mm 为环周切缘阳性,反之为阴性^[8]。EMVI 定义 为在固有肌层以外的脉管系统中存在肿瘤细胞,根据 文献标准将 EMVI 分成 0~4 级,0~2 级为 EMVI 阴 性,3~4级为EMVI阳性^[9]。参照美国癌症联合委员 会(American joint committee on cancer, AJCC)第7 版 TMN 分期标准,将直肠癌分为四期,局部进展期直 肠癌包括 T3 期和 T4 期。T3 期:肿瘤突破固有肌层 侵入直肠周围组织:T4 期:肿瘤侵犯腹膜及邻近组织、 器官(如直肠系膜筋膜、前列腺、精囊腺、膀胱及阴道 等)。N分期阳性:淋巴结短径≥1 cm 或淋巴结短径 为 0.5~1.0 cm,淋巴结边界不清,边缘毛糙,形态不规 则,内部信号不均匀;反之为 N 分期阴性。

3.病理退缩分级

直肠癌术后标本由高年资病理专家按照第七版 AJCC 病理退缩分级(tumor regression grading, TRG)标准进行分级:0级,病理组织中无癌细胞残留; 1级,病理组织中有单个或小簇癌细胞残留;2级,病理 组织中仍有残留癌灶伴有间质纤维化;3级,病理组织 中仅少数或者未见癌细胞消退^[10]。TRG0~1级定义 为 nCRT 反应良好(Good responders,GR),TRG2~3级 定义为 nCRT 反应不良(non-good responders,non-GR)。

4.影像组学分析

图像分割:从 PACS 系统中分别将 T₂WI 序列横 轴面、矢状面及冠状面肿瘤最大层面图像导入 MaZda (版本:4.6.2.0)软件中进行分析,沿病灶边缘手动勾画 感兴趣区(region of interest, ROI),尽量包含全部病 灶,同时避开含气肠腔、直肠系膜、血管等非病灶组织, 每幅图像勾画两次 ROI,如果产生分歧,则邀请其他 高年资诊断医师指导。

影像组学特征提取及筛选:每个 ROI 均可提取直 方图、梯度、灰度共生矩阵(grey level cooccurrence matrics, GLCM)、游程矩阵(run-length matrics, RLM)、几何、自回归模型以及小波特征等 379 个影像 组学特征,删除有缺失值的特征,剩余特征采用组内相 关系数(intraclass correlation coefficient,ICC)对两次 提取的结果进行一致性检验,然后筛选一致性较好 (ICC≥0.9)的特征计算两次结果的平均值,并对均值 进行 Z-score 标准化,最后采用最小绝对收缩和选择 算法(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)进行特征降维,获取最佳特征。

模型构建:根据筛选的特征与对应系数乘积分别 计算横轴面、矢状面、冠状面以及联合图像影像组学评 分,构建影像组学标签。然后将联合影像组学标签与 临床、常规影像特征进行多因素 Logistic 分析,构建联 合预测模型。

模型验证及评估:将患者按照 1:1 比例随机分为 训练组与验证组,对模型进行内部验证。采用受试者 工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲 线评价模型的预测能力,并使用 Delong 检验比较不同 模型的差异。采用校正曲线评估模型的校正性,并使 用 Hosmer-Lemeshow 检验分析拟合度,评估预测结 果与实际状态的一致性。最后通过临床决策曲线(decision curve analysis, DCA)评价模型临床价值。

5.统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件、R 语言(Verision 4.0.3)进行统计学分析。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 行正态性检验,符合正态分布者以均值±标准差表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布者 以中位数(四分位间距)表示,组间比较采用非参数秩 和检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检 验。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1.新辅助放化疗 GR 组与 non-GR 组患者的一般 资料比较

209 例患者中 GR 组 61 例(其中 TRG0 级 30 例, TRG1 级 31 例),其中男 47 例,女 14 例,年龄 28~77 岁,平均(59.30±10.38)岁;non-GR 组 148 例(TRG2 级 77 例,TRG3 级 71 例),其中男 108 例,女 40 例,年 龄 29~85 岁,平均(57.74±10.06)岁。两组在年龄、 性别、身体质量指数(body mass Index,BMI)、Hb、 CA199 等方面差异均无统计学意义(P 均>0.05),而 non-GR 组 CEA 升高的患者比例明显高于 GR 组,差 异有统计学意义(P < 0.05,表 2)。

2.新辅助放化疗 GR 组与 non-GR 组的 MRI 图像 特征比较

GR 组与 non-GR 组在肿瘤长径、T 分期、N 分期、 CRM上差异无统计学意义(P>0.05), 而 non-GR组 DTAV \geq 5 cm、肿瘤长径>5 cm、EMVI 阳性(图 1、2) 的患者比例显著高于 GR 组,差异有统计学意义(P < 0.05,表 3)。

表 2 GR 组与 non-GR 组患者的一般资料比较 (n,%)

指标	GR 组 (n=61)	non-GR 组 (n=148)	Z 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	59.30 ± 10.38	57.74 ± 10.06	-1.306	0.192
性别			-0.611	0.541
男	47(77%)	108(73%)		
女	14(23%)	40(27%)		
BMI			-1.398	0.162
\geqslant 25 kg/m ²	20(32.8%)	64(43.2%)		
${<}25~{ m kg/m^2}$	41(67.2%)	84(56.8%)		
Hb			-0.263	0.793
≥150 g/L	18(29.5%)	41(27.7%)		
$<\!\!150~{ m g/L}$	43(70.5%)	107(72.3%)		
NLR			-2.148	0.032
≥ 5	10(16.4%)	10(6.8%)		
$<\!\!5$	51(83.6%)	138(93.2%)		
CEA			-2.530	0.011
≥3.4 ng/mL	54(88.5%)	107(72.3%)		
<3.4 ng/mL	7(11.5%)	41(27.7%)		
CA199			-0.957	0.338
≥22 ng/mL	13(21.3%)	41(27.7%)		
${<}22~{ m ng/mL}$	48(78.7%)	107(72.3%)		

表 3 GR 组与 non-GR 组的 MRI 图像特征比较 (n,%)

指标	GR 组 (n=61)	non-GR 组 (n=148)	Z 值	P 值
DTAV			-3.834	<0.01
≥5 cm	21(34.4%)	94(63.5%)		
${<}5~{ m cm}$	40(65.6%)	54(36.5%)		
肿瘤长径			-2.437	0.015
$>5~{ m cm}$	15(24.6%)	63(42.6%)		
≪5 cm	46(75.4%)	85(57.4%)		
T 分期			-1.246	0.213
Т3	45(73.8%)	96(64.9%)		
T4	16(26.2%)	52(35.1%)		
N分期			-1.671	0.095
N-	15(24.6%)	22(14.9%)		
N+	46(75.4%)	126(85.1%)		
CRM			-0.128	0.898
阳性	39(63.9%)	96(64.9%)		
阴性	22(36.1%)	52(35.1%)		
EMVI			-4.143	<0.01
阳性	17(27.9%)	88(59.5%)		
阴性	44(72.1%)	60(40.5%)		

3.图像分割

使用 MaZda 软件在 T₂WI 序列横轴面、矢状面及



图 1 直肠中段腺癌患者,男,64岁,T3NO,nCRT反应良好,TRG2级,肿瘤结节状穿透肠壁,病变周围没有 明显的血管结构(箭),EMVI 1级(阴性)。 图 2 直肠下段腺癌患者,男,85岁,T3N1,nCRT反应良好, TRG2级,肿瘤结节状穿透肠壁,肿瘤邻近血管管腔内可见中等信号,但血管管腔轻度扩张(箭),EMVI 3级 (阳性)。 图 3 直肠中段腺癌患者,女,58岁,T3N1M0,CRM(-),EMVI(-),局部进展期直肠癌 MRI 图 像分割结果。a)T₂WI 横轴面图像;b)T₂WI 矢状面图像;c)T₂WI 冠状面图像;d)术后病理图片,镜下可见大 量癌细胞残留(TRG2级),non-GR 组(×40,HE)。

冠状面图像上手动勾画 ROI。勾 画 ROI 应尽量包括全部肿瘤病 灶,避开含气肠腔、直肠系膜、血管 等非病灶组织(图 3、4)。

4.影像组学特征筛选

基于 T₂WI 序列 横轴 面 (TRA)、矢状面(SAG)及冠状面 (COR)图像分别提取出 379 个影 像组学特征,删除28个有缺失值 的特征,剩余351个特征计算 ICC,其中一致性较好(ICC≥0.9) 的特征中 TRA 96 个, SAG 88 个, COR 91 个。选择一致性较好的 特征并计算两次提取结果的均值, 并进行标准化。将标准化后的特 征汇总,获得联合图像(COM)特 征 275 个。然后利用 LASSO 回 归模型十倍交叉验证,通过调节不 同参数的 lambda 值获得最小的偏 差(图 5),最后筛选出最佳的影像 组学特征,其中 TRA 4 个, SAG 5 个,COR 2个,COM 7个(表 4)。

5.模型构建

影像组学标签构建:将筛选的 特征与其对应的回归系数相乘计 算影像组学评分,构建影像组学标 签,COM、TRA、SAG、COR 四个 影像组学标签模型预测 nCRT 疗

效的 AUC 值分别为 0.731(95% CI:0.659~0.803)、 0.637(95% CI:0.561~0.712)、0.682(95% CI:0.602~ 0.762)、0.619(95% CI:0.533~0.704,图 6), COM 影 像组学标签的预测效能均高于 TRA、SAG、COR 三个 影像组学标签, AUC 值差异有统计学意义(Delong 检 验, P<0.05)。

表4 LASSO	回」	日筛	选的	影	像组	.学特	征
----------	----	----	----	---	----	-----	---

图像方位	特征类型	特征
联合图像	灰度共生矩阵特征	TRA:S(2,2)DifVarnc
(COM)		SAG:_Area_S(2,0),S(4,0) SumAverg
		COR:_Area_S(1,1)
	几何特征	SAG.GeoRf
		COR:GeoW14
	小波特征	SAG:WavEnHL_s-1

nCRT 疗效独立预测因素筛选:将单因素分析结 果中有统计学差异的因子 CEA(3.4)、EMVI、NLR、肿 瘤长径(5 cm)、DTAV 及 COM 影像组学标签同时纳 人多因素 logistic 分析,分析结果显示,CEA (3.4 ng/mL)、EMVI及 COM 影像组学标签是 nCRT



图 4 直肠中段腺癌患者,男,62 岁,T3N2M0,CRM(-),EMVI(-),局 部进展期直肠癌 MRI 图像分割结果。a)T₂WI 横轴面图像;b)T₂WI 矢状 面图像;c)T₂WI 冠状面图像;d)术后病理图片,镜下未见确切癌细胞残留 (TRG0 级),GR 组(×40,HE)。

疗效的独立预测因素(表 5)。

表 5 多因素 logistic 分析结果

	> H // register // // ft/l-	
预测因素	OR(95%CI)	P 值
CEA(3.4 ng/mL)	0.362(0.138~0.948)	0.039
NLR	2.058(0.675~6.278)	0.205
DTAV	1.965(0.966~3.994)	0.062
肿瘤长径(5 cm)	1.894(0.862~4.163)	0.112
EMVI	0.437(0.211~0.906)	0.026
COM Rad-score	0.091(0.026~0.320)	<0.01

联合预测模型构建:联合多因素分析筛选出的独 立预测因素构建联合预测模型(图 7),分别给各独立 预测因素赋分,总分越高,LARC新辅助放化疗反应良 好的概率越高。其回归方程为 logit = -1.369-0.827 ×EMVI-1.017 × CEA(3.4) + 2.396 × COM Radscore。

联合预测模型与 COM 影像组学标签比较:COM 影像组学标签与联合预测模型预测 nCRT 疗效的 AUC 值分别为 0.731(95% CI:0.659~0.803)、0.811 (95% CI:0.748~0.874,图 8)。联合预测模型的预测 效能显著高于 COM 影像组学标签,两者 AUC 值差异



LASSO模型筛选影像组学特征及特征的系数收敛图。a)虚线表示经 图 5 过 10 倍交叉验证后选择的 $log(\lambda)$ 值, 左侧的虚线为最小 λ 值, 右侧虚线为 距离最小λ值一个标准误差所对应的λ值:b)每一个影像组学特征在模型 中的系数。 图 6 不同影像组学标签预测 nCRT 疗效的 ROC 曲线。 nCRT 疗效预测 nomogram 图。EMVI:1 代表阳性,0 代表阴性; 图 7 CEA3.4:0 代表 CEA < 3.4 ng/mL,1 代表 CEA > 3.4 ng/mL。

有统计学意义(Delong 检验, P < 0.05)。

6.模型验证及评估

内部验证:COM 影像组学标签和联合预测模型 在训练组中预测 nCRT 疗效的 AUC 值分别为 0.744 (95% CI: 0. 646 ~ 0. 842), 0. 824 (95% CI: 0. 740 ~ 0.908,图 9a);COM 影像组学标签和联合预测模型在 验证组中预测 nCRT 疗效的的 AUC 值分别为 0.716 $(95\% \text{ CI}; 0.605 \sim 0.828), 0.809 (95\% \text{ CI}; 0.714 \sim$ 0.903,图 9b)。两种模型在训练集和验证集的 AUC 值差异均无统计学意义(Delong 检验,P > 0.05),表 明两种模型的组内验证具有较高的可重复性。

校准曲线:校准曲线显示联合预测模型及 COM 影像组学标签均具有较高的校准度, Hosmer-Lemeshow 拟合度检验 P 值分别为 0.481、0.739(图 10),均 大于 0.05。

临床决策曲线:临床决策曲线显示当阈值概率为 0.16~0.78 时,联合预测模型的净获益率高于 COM 影像组学标签,说明 COM 影像组学标签和联合预测 模型预测进展期直肠癌 nCRT 疗效均具有临床实用 价值,且联合预测模型的临床实用价值高于 COM 影 像组学标签(图 11)。

nCRT 疗效的独立预测因子,与文 献报道一致^[13]。Chung 等^[14]认为 CA199 对预测 nCRT 疗效很有价 值。Song 等^[15]的多因素分析结果显示治疗前 CA199 水平与降期显著相关,且 nCRT 前后 CA199 之比< 1.28可作为 nCRT 疗效的预测因子[15]。而本研究单 因素分析结果显示两组间 CA199 差异无统计学意义。 关于其他肿瘤标志物(如 CA125、CA153 等)未见相关 文献报道。相关研究证实 Hb、NLR 等对 nCRT 疗效 有一定预测价值^[16,17]。本研究结果显示 Hb 在两组间

差异无统计学意义,而 NLR 可能是直肠癌 nCRT 疗 效的潜在预测因子,这与 Ramsay 等^[17]的研究结果一 致,但多因素分析结果显示 NLR 并不是 nCRT 疗效 的独立预测因子。其他血清标志物(血小板、C-反应蛋 白等)也对 nCRT 疗效有一定预测价值,但 AUC 值仅

为 0.387~0.673, 预测效能较低[16,18]。

本研究纳入了 DTAV、肿瘤长径、T 分期、N 分 期、EMVI、CRM 等常规影像特征进行分析。T 分期 基于肿瘤对肠壁的浸润深度,分期越晚,恶性程度越 高,nCRT 疗效越差^[19]。相关研究表明 nCRT 前 T 分 期及 N 分期是 PCR 的独立预测因子^[20]。N 分期表示 区域淋巴结是否发生转移,通常认为较低的 N 分期与 nCRT 后更好的病理反应有关。而本研究单因素分析 结果显示两组间 T 分期和 N 分期差异无统计学意义, 这与 Van 等^[18]的研究结果一致。Engel 等^[21]的研究 结果也显示N分期不能作为nCRT的预测因子。笔

目前,预测 LARC 新辅助治疗

有价值的标志物^[12]。多项研究显

示较低的治疗前 CEA 水平与

pCR 有一定相关性。本研究多因

素分析结果显示 CEA 是直肠癌

223



图 8 COM 影像组学标签与联合预测模型预测 nCRT 疗效的 ROC 曲线。 图 9 a)COM 影像组学标签和 联合预测模型在训练组中预测 nCRT 疗效的 ROC 曲线;b)COM 影像组学标签和联合预测模型在验证组中 预测 nCRT 疗效的 ROC 曲线。 图 10 校准曲线 X 轴为预测概率,Y 轴为实际概率。蓝色实线代表理想 曲线,红色实线代表校正曲线。a)COM 影像组学标签的校准曲线;b)联合预测模型的校准曲线。

图 11 COM 影像组学标签与联合预测模型的 DCA 曲线。DCA 曲线 X 轴为阈值概率, Y 轴为净获益率。 黑线代表全部患者不接受 nCRT,灰线代表所有患者均行术前 nCRT,红线代表 COM 影像组学标签,蓝线代 表联合预测模型。

者分析认为可能是 MRI 评估依赖医师的经验,具有一 定主观性,并且评价淋巴结转移通常综合了大小、形 态、边缘、信号等多种特征,缺乏确切的评判标准,诊断 准确度较低。有研究显示肿瘤长径、DTAV 均与 nCRT 疗效明显相关,认为肿瘤长径、DTAV 可作为 nCRT 疗效的预测因子,肿瘤长径越小,DTAV 值越 大,nCRT 后越可能达到病理完全缓解^[12]。本研究结 果与其一致,但仅限于单因素分析中,多因素分析结果 显示肿瘤长径、DTAV 并不是 nCRT 疗效的独立预测 因子。CRM 受累不仅是局部复发的独立预测因子,也 是 nCRT 疗效的独立预测因子^[22]。本研究结果显示 两组间 CRM 差异无统计学意义,笔者分析认为可能 由于解剖评估困难, MRI 评估 CRM 准确性降低。 EMVI 不仅在 LARC 患者生存预后及肿瘤复发预测 方面发挥着重要作用,也被推荐为预测 nCRT 疗效的 影像学标记物^[23]。本研究结果也显示 EMVI 是 nCRT 疗效的独立预测因子。Shaish 等^[24]认为对于 小血管(<3mm), MRI并不能准确评估 EMVI。也有 研究认为 EMVI 预测 nCRT 疗效的敏感度及特异度

均有限^[25]。肿瘤分子生物标志物 DNA 甲基化、肿瘤 免疫微环境、miRNA、APAF-1、Ki67 血管内皮生长因 子、KRAS、P53、MLH1 和 MSH2 等对 nCRT 疗效也 具有一定的预测价值^[26-28],但基因检测昂贵,临床应用 价值有限。

本研究提取了游程矩阵特征、灰度共生矩阵特征、 几何特征以及小波特征,且多因素分析结果表明影像 组学标签是 nCRT 疗效的独立预测因子,游程矩阵、 灰度共生矩阵等特征在预测 nCRT 疗效中具有重要 价值,与文献研究结果一致^[29]。本研究首次联合了 T₂WI序列横轴面、矢状面及冠状面多方位 MRI 图像 手动勾画 ROI,既克服了勾画肿瘤体积的费时费力、 可重复性差等缺点,也优化了勾画肿瘤单一方位最大 层面图像缺乏对病灶整体信息反应的不足,并且构建 的影像组学标签模型预测 nCRT 疗效的 AUC 值为 0. 731,高于文献报道(AUC 值为 0.71)^[30]。本研究最大 限度纳入了临床、影像对 nCRT 疗效有预测价值的因 子,影像组学标签联合 CEA、EMVI 等独立预测因子 后,模型预测效能进一步提高,AUC 值为 0.811。Shi

等[31] 也发现影像组学标签联合独立预测因子后确实 能提高模型的预测效能。而且本研究的预测模型在训 练组和验证组中也得到了很好的验证,AUC 值分别为 0.824、0.809,校准曲线也显示很好的校准度。Bibault 等^[32]采用不同模型预测 nCRT 疗效,结果显示深度学 习神经网络、线性回归和支持向量机模型预测 pCR 的 AUC 值分别为 0.72、0.52、0.62。而本研究模型的预 测效能均高于上述模型,模型可靠性高、操作简单,只 需将每例 LARC 患者 nCRT 前 CEA 水平是否高于 3.4 ng/mL、EMVI是阳性还是阴性以及影像组学标 签评分代入到 nomogram 图中进行赋分,就可以计算 出 nCRT 反应良好的概率;从而辅助临床在治疗前对 nCRT 疗效进行预测分层,确定哪些患者可以从 nCRT 中获益,为评估 LARC 患者是否需要 nCRT 提 供影像依据。对 nCRT 无效的患者,及时手术可能是 最佳的治疗策略,同时也避免了放化疗的副作用:从而 推动个体化治疗,使患者生存预后获得最大收益。

本研究存在以下局限性:首先,本研究为回顾性设 计,存在不可避免的选择偏倚,且患者来自同一机构, 有待多中心数据进行外部验证;其次,由于 DCE-MRI 在日常工作中并没有常规使用,并且预测价值较低,而 ADC 值预测 nCRT 疗效的敏感度和特异度均不 高^[33]。而 T₂WI序列在日常工作中使用更多,并且预 测效能更高。故本研究仅研究了 T₂WI序列影像组学 特征,并且仅构建了 logistics 回归模型,有待增加 DCE-T₁等序列进一步研究,并构建支持向量机、随机 森林等不同预测模型;最后,由于样本量有限,本研究 未对 pCR 单独建模,有待扩大样本量建立 pCR 模型 进一步研究。

综上所述,基于 T₂WI 序列横轴面、矢状面及冠状 面图像构建的多方位影像组学标签可作为新的生物标 志物在治疗前对 LARC 患者 nCRT 疗效进行预测,联 合 CEA、EMVI 等构建的联合预测模型,预测效能进 一步提高,可为 LARC 患者个体化诊疗方案的制定, 实现患者最大治疗收益,同时减少不必要的治疗损伤 提供重要依据。

参考文献:

- [1] Rouleau-Fournier F,Brown CJ.Can less be more? Organ preservation strategies in the management of rectal cancer[J].Curr Oncol, 2019,26(Suppl 1):S16-S23.
- [2] Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, et al. NCCN guidelines insights: colorectal cancer screening, Version 1.2018[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(8): 939-949.
- [3] D'andrea AP, Mclemore EC, Bonaccorso A, et al. Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: beyond the learning curve[J].Surg Endosc, 2020, 34(9): 4101-4109.
- [4] Von Den Grun JM, Hartmann A, Fietkau R, et al. Can clinicopath-

ological parameters predict for lymph node metastases in ypT0-2 rectal carcinoma? Results of the CAO/ARO/AIO-94 and CAO/ARO/AIO-04 phase 3 trials[J].Radiother Oncol, 2018, 128(3): 557-563.

- [5] 朱洁,沈浮,袁渊,等.磁共振影像组学对直肠癌新辅助治疗后病理 完全反应的评估价值[J].放射学实践,2022,37(4):426-431.
- [6] Hu H, Jiang H, Wang S, et al.3.0T MRI IVIM-DWI for predicting the efficacy of neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer[J]. Abdom Radiol (NY), 2021, 46(1):134-143.
- [7] 刘明璐,沈浮,陆建平.基于 MR T₂WI 的影像组学对直肠癌新辅助治疗疗效的评估[J].放射学实践,2021,36(3):371-376.
- [8] Zheng Z, Wang X, Huang Y, et al. Defining and predicting early recurrence in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(11):2057-2063.
- [9] Schaap DP, Voogt ELK, Burger JWA, et al. Prognostic implications of MRI-detected EMVI and tumor deposits and their response to neoadjuvant therapy in cT3 and cT4 rectal cancer[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2021,111(3);816-825.
- [10] Wei J, Huang R, Guo S, et al. ypTNM category combined with AJCC tumor regression grade for screening patients with the worst prognosis after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10 (10):5219-5225.
- [11] Liu H, Wei R, Li C, et al. BMI may be a prognostic factor for local advanced rectal cancer patients treated with long-term neoadjuvant chemoradiotherapy[J].Cancer Manag Res, 2020, 12(10): 10321-10332.
- [12] Lutsyk M.Awawda M.Gourevich K.et al. Tumor volume as predictor of pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2021, 44(9):482-486.
- [13] Lee SY,Kim CH, Kim YJ, et al. Obesity as an independent predictive factor for pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer[J]. Ann Surg Treat Res, 2019, 96 (3):116-122.
- [14] Chung E, Lee HS, Cho ES, et al. Prognostic significance of sarcopenia and skeletal muscle mass change during preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J].Clin Nutr, 2020, 39(3);820-828.
- [15] Song J, Huang X, Chen Z, et al. Predictive value of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 related to downstaging to stage 0~1 after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J].Cancer Manag Res, 2018, 10(8); 3101-3108.
- [16] Kim TG.Park W.Kim H.et al.Baseline neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. Tumori, 2019, 105 (5):434-440.
- [17] Ramsay G, Ritchie DT, Mackay C, et al. Can haematology blood tests at time of diagnosis predict response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer? [J]. Dig Surg, 2019, 36 (6):495-501.
- [18] Van Der Sluis FJ, Van Westreenen HL, Van Etten B, et al. Pretreatment identification of patients likely to have pathologic com-

plete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer[J].Int J Colorectal Dis,2018,33(2):149-157.

- [19] Tinawi G,Gunawardene A,Shekouh A, et al.Neoadjuvant therapy in rectal cancer: how are we choosing? [J]. ANZ J Surg, 2019,89(1-2):68-73.
- [20] Peng H, Wang C, Xiao W, et al. Analysis of clinical characteristics to predict pathologic complete response for patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy[J].J Cancer, 2018, 9(15): 2687-2692.
- [21] Engel RM.Oliva K.Koulis C.et al.Predictive factors of complete pathological response in patients with locally advanced rectal cancer[J].Int J Colorectal Dis,2020,35(9):1759-1767.
- [22] Nishimuta M, Hamada K, Sumida Y, et al. Long-term prognosis after surgery for locally recurrent rectal cancer: a retrospective study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22(5):1531-1535.
- [23] Prampolini F, Taschini S, Pecchi A, et al. Magnetic resonance imaging performed before and after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer.predictive factors of recurrence and prognostic significance of MR-detected extramural venous invasion[J]. Abdom Radiol (NY),2020,45(10):2941-2949.
- [24] Shaish H, Aukerman A, Vanguri R, et al. Radiomics of MRI for pretreatment prediction of pathologic complete response, tumor regression grade, and neoadjuvant rectal score in patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation: an international multicenter study[J]. Eur Radiol, 2020, 30 (11):6263-6273.
- [25] Chen S.Li N.Tang Y.et al. The prognostic value of MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) for rectal cancer patients treated with neoadjuvant therapy: a meta-analysis[J].Eur Radiol, 2021, 31(12):8827-8837.

- [26] Kundel Y, Nasser NJ, Rath-Wolfson L, et al. Molecular predictors of response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2018, 41(6):613-618.
- [27] Yilmaz Rakici S, Bedir R, Hatipoglu C. Are there predictors that can determine neoadjuvant treatment responses in rectal cancer?
 [J].Turk J Gastroenterol, 2019, 30(3): 220-227.
- [28] Yu J,Lee SH,Jeung TS, et al. Expression of vascular endothelial growth factor as a predictor of complete response for preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer [J]. Medicine (Baltimore),2019,98(26):e16190.
- [29] Yi X, Pei Q, Zhang Y, et al. MRI-based radiomics predicts tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J].Front Oncol, 2019, 9(6):552.
- [30] Cui Y, Yang X. Shi Z, et al. Radiomics analysis of multiparametric MRI for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Eur Radiol, 2019, 29(3):1211-1220.
- [31] Shi L.Zhang Y.Nie K.et al.Machine learning for prediction of chemoradiation therapy response in rectal cancer using pre-treatment and mid-radiation multi-parametric MRI[J].Magn Reson Imaging,2019,61(9):33-40.
- [32] Bibault JE, Giraud P, Housset M, et al. Deep learning and radiomics predict complete response after neo-adjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer[J].Sci Rep, 2018, 8(1): 12611.
- [33] Xu X, Sun ZY, Wu HW, et al. Diffusion-weighted MRI and ¹⁸F-FDG PET/CT in assessing the response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J].Radiat Oncol,2021,16(1):132.

(收稿日期:2022-12-07 修回日期:2023-06-14)