

• 腹部影像学 •

CT 影像组学预测胰腺导管腺癌患者术后无病生存期的价值

魏显飞,陈基明,吴莉莉,何天洪,谷士康,刘美娜,谢伶俐

【摘要】目的:探讨基于平扫和三期增强 CT 的影像组学模型及临床-组学综合模型对胰腺导管腺癌(PDAC)患者术后无病生存期(DFS)的预测价值。**方法:**回顾性分析 2013 年 12 月—2021 年 6 月在本院经术后病理证实的 124 例胰腺导管腺癌患者的病例资料。所有 DFS 患者术后随访时间大于 3 个月。采用随机分组法,按照 7:3 的比例将患者分为训练集($n=87$)和验证集($n=37$)。所有患者术前行腹部 CT 平扫及三期(动脉期、静脉期、延迟期)增强扫描。使用 ITK-SNAP 软件分别在四期 CT 图像上沿胰腺肿瘤边缘逐层勾画 ROI 并融合生成三维容积 ROI(VOI),然后导入 FAE 软件中提取影像组学特征。采用单因素 Cox 回归分析及 LASSO-Cox 回归分析进行纹理特征的筛选,然后分别构建各期和多期联合(动脉期+静脉期+延迟期)影像组学模型并计算相应的影像组学标签得分。采用单因素和多因素 Cox 回归分析筛选临床特征和 CT 形态学特征并构建临床模型。采用多因素 Cox 回归分析结合临床模型变量及影像组学标签构建临床-组学综合模型并绘制其诺莫图。采用一致性指数(C-index)、时间依赖性(time-dependent)ROC 曲线、校正曲线和决策曲线分析(DCA)对模型的诊断效能及临床效益进行评价。利用 R 语言计算临床-组学综合模型的最佳截断值,并据此将患者分为高风险组和低风险组,采用 Kaplan-Meier 法分析生存资料并进行 log-rank 检验。**结果:**基于平扫、动脉期、静脉期和延迟期及多期联合分别筛选得到 5、16、4、12 和 17 个组学特征,分别建立相应的组学模型并获得影像组学标签值。经 log-rank 检验,所有组学标签均与 DFS 具有相关性($P<0.05$),其中多期联合模型的预测效能最佳(训练集:C-index=0.786,6~24 个月 AUC=0.850~0.928;验证集:C-index=0.802,6~24 个月 AUC=0.796~0.874);而临床模型的预测效能较低(训练集:C-index=0.635,6~24 个月 AUC=0.647~0.679;验证集:C-index=0.596,6~24 个月 AUC=0.545~0.656)。临床-组学综合模型的预测效能(训练集:C-index=0.812,6~24 个月 AUC=0.883~0.958;验证集:C-index=0.796,6~24 个月 AUC=0.813~0.894)明显优于临床模型;校准曲线显示临床-组学综合模型的拟合度好;DCA 显示临床-组学综合模型的临床净收益优于临床模型。临床-组学综合模型的截断值为 2.738。Kaplan-Meier 生存分析显示在训练集和验证集中,高风险组患者的 DFS 明显短于低分风险组。**结论:**基于多期 CT 扫描的影像组学模型结合临床特征构建的临床-组学综合模型在预测胰腺导管腺癌患者术后 DFS 方面,相较于临床模型和影像组学模型具有更好的预测效能,有助于指导临床制订个体化的治疗策略和改善患者的预后。

【关键词】 胰腺肿瘤; 导管腺癌; 无病生存期; 影像组学; 预测模型; 体层摄影术,X 线计算机

【中图分类号】 R814.42;R **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)04-0509-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.04.013

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of CT radiomics in predicting postoperative disease-free survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma WEI Xian-fei, CHEN Ji-ming, WU Li-li, et al. Medical Imaging Centre, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Anhui 241001, China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of CT radiomics and clinical-radiomics comprehensive model based on pre-contrast and three phases contrast-enhanced CT in predicting postoperative disease-free survival (DFS) in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. **Methods:** A retrospective analysis was performed for the data of 124 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma confirmed by postoperative pathology in our hospital from December 2013 to June 2021. All patients with DFS were followed up more than three months. The patients were divided into training set ($n=$

作者单位:241001 安徽芜湖,皖南医学院弋矶山医院影像中心

作者简介:魏显飞(1996—),男,安徽六安人,住院医师,主要从事胰腺病变的影像学研究工作。

通讯作者:陈基明,E-mail:yjsyyycj@126.com

87) and validation set ($n=37$) according to the 7:3 ratio using the randomization method. All patients underwent pre-contrast and three-phase (arterial phase, venous phase and delayed phase) contrast-enhanced abdominal CT scan before surgery. ITK-SNAP software was used to delineate the regions of interest (ROI) along the edge of the lesions on each of the four phases CT images, and three-dimensional fusion was performed to obtain volume ROI (VOI), and then they were imported into FAE software to extract the radiomics features of each stage. Univariate Cox regression and LASSO-Cox regression analysis were used to screen texture features, and radiomics labels were constructed and radiomics scores were calculated for each phase and three-phase. Univariate and multivariate Cox regression was used to screen clinical features and CT features and construct clinical model. Multivariate Cox regression analysis was used to establish clinical-radiomics comprehensive model combining clinical data, CT morphology features and radiomics labels, and nomogram was drawn. Model performance and clinical benefit were evaluated by concordance index (C-index), time-dependent ROC, calibration curve and decision curve analysis (DCA). The optimal cut-off of the clinical-radiomics comprehensive model was calculated using R Programming Language to divide patients into high-risk and low-risk groups, the Kaplan-Meier method was used to analyze survival data and perform log-rank test. **Results:** 5, 16, 4, 12 and 17 features were selected out based on the pre-contrast, arterial phase, venous phase, delayed phase and multi-phase, respectively. And then the corresponding radiomics models were established and values of radiomics labels were obtained. Verified by log-rank, all labels were associated with DFS (all $P < 0.05$), among them, the multiphase model showed the best performance (in training set: C-index = 0.786, 6~24 months AUC = 0.850~0.928; in validation set: C-index = 0.802, 6~24 months AUC = 0.796~0.874). Clinical model prediction performance was low (in training set: C-index = 0.635, 6~24 months AUC = 0.647~0.679; in validation set: C-index = 0.596, 6~24 months AUC = 0.545~0.656). Predictive efficacy of the clinical-radiomics comprehensive model (in training set: C-index = 0.812, 6~24 months AUC = 0.883~0.958; in validation set: C-index = 0.796, 6~24 months AUC = 0.813~0.894) was significantly better than that of the clinical model. The calibration curve showed that the clinical-radiomics comprehensive model fits well, and the DCA showed that the clinical benefit of the clinical-radiomics comprehensive model was better than that of the clinical model. The cut-off of the clinical-radiomics comprehensive model was 2.738. Kaplan Meier survival analysis showed that the DFS of high-risk patients in the training set and validation set was significantly shorter than that of the low-risk group. **Conclusion:** The clinical-radiomics comprehensive model based on multi-phase CT radiomics labels combined with clinical features in predicting postoperative DFS in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma has better predictive performance than clinical models and radiomics models, this may help to guide clinical the formulation of individualized treatment strategy and improve the prognosis of patients.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Ductal adenocarcinoma; Disease-free survival; Radiomics; Predictive model; Tomography, X-ray computed

胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 在目前还是一种高度致死性疾病, 患者的 5 年生存率仅为 9%^[1]。根治性切除术是目前 PDAC 患者获得远期生存的唯一治疗方法。但据文献报道, 临幊上 PDAC 患者在明确诊断时仅有 20%~30% 能够进行手术治疗^[2]。而且, 由于术后易出现局部肿瘤复发或远处转移, 术后患者的 5 年生存率也仅为 20%~25%^[3]。目前, 对 PDAC 患者预后的评估主要依赖于 TNM 分期系统, 但是已有不少研究发现即使

是相同分期的患者预后也有很大的差异^[4]。CT 是胰腺癌诊断、分期及疗效评估等的主要技术之一^[5], 然而传统的 CT 图像分析主要依赖于视觉评估, 获得的信息有限。近年来影像组学成为研究热点, 影像组学在胃癌、肝癌和直肠癌等疾病的术后预后预测方面已取得良好的效果^[6-8]。虽然目前已有将 CT 影像组学应用于预测 PDAC 预后方面的研究^[9-10], 然而这些研究中影像组学分析多基于增强静脉期图像, 很少有研究中基于多期 CT 图像(平扫、动脉、静脉及延迟期)或多

期联合来进行影像组学分析,而多期联合影像组学分析有可能挖掘到更多的预后相关信息。Fukukura 等^[11]的研究结果显示多期 CT 图像特征与 PDAC 患者预后具有显著相关性。因此,本研究中基于多期 CT 图像的影像组学特征及其与临床资料、CT 特征相结合构建临床-组学综合模型,旨在探讨临床-组学综合模型预测 PDAC 患者术后无病生存期(disease-free survival, DFS)的价值。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性分析 2013 年 12 月—2021 年 6 月在本院经术后病理证实为 PDAC 的 167 例患者的病例资料。纳入标准:①接受手术切除治疗,术后病理证实为 PDAC;②术前 2 周内行腹部 CT 平扫及增强检查;③图像质量满足分析要求,可准确勾画病灶的轮廓。排除标准:①术前已经接受过其它全身或局部抗肿瘤治疗;②合并其它恶性肿瘤;③术后 3 个月内死亡者。167 例中,因术前接受过治疗而被排除者 33 例,因合并其它恶性肿瘤被排除者 2 例,因术后 3 个月内死亡而被排除者 8 例,最终将 124 例患者纳入本研究。其中,男 74 例,女 50 例,年龄(63±8)岁。使用完全随机方法将患者按 7:3 的比例分为训练集(n=87)和验证集(n=37)。

本研究遵守《赫尔辛基宣言》,并获得本院伦理委员会的批准(2023 伦审研第 17 号)。

2. CT 扫描方法

使用 Philips Brilliance 64 排 CT 机行上腹部或全腹部平扫及增强扫描。扫描参数:120 kV,220 mA,层厚 5.0 mm,层间距 5.0 mm,矩阵 512×512。对比剂采用碘佛醇(350 mg I/mL),剂量 1.5 mL/kg,流率 2.5 mL/s,经右肘前静脉注射,于注射后 25、40~65 和 180 s 分别行动脉期、静脉期和延迟期扫描。

3. 临床病理和 CT 特征分析

由 2 位分别具有 5 年和 25 年以上工作经验的放射科医师在 PACS 系统搜集患者的临床病理及影像学资料,共同评估每例患者的 CT 征象,意见不一致时经讨论达成共识。患者的临床和病理资料包括年龄、性别、糖尿病、黄疸、腰背痛、体重减轻、癌胚抗原(CEA)、白蛋白、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 125(CA125)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、分化程度、切缘状态、胰周器官受侵、血管侵犯和神经侵犯。CT 特征包括肿瘤位置、边界、坏死囊变、CT 阳性淋巴结(短径≥1 cm)、淋巴结转移和强化方式等。在增强图像上测量并记录肿瘤及淋巴结的最大径,在横轴面平扫及三期增强图像

上选取病灶最大层面,在病灶内勾画圆形 ROI(面积 1 cm²)进行 CT 值的测量,勾画时注意避开脂肪、钙化及坏死囊变区,测量 3 次取平均值,计算各期肿瘤的强化率(enhanced ratio, ER):

$$ER = \frac{\text{增强 CT 值} - \text{平扫 CT 值}}{\text{平扫 CT 值}} \times 100\% \quad (1)$$

4. 影像组学特征提取、筛选及模型的建立

将所有患者的 CT 图像以 DICOM 格式导出,然后由两位分别有 5 和 10 年工作经验的放射科医师分别独立在开源软件 ITK-SNAP 中进行病灶的分割和纹理特征的提取,具体步骤:①分别在平扫和 3 期增强图像上,沿肿瘤边缘逐层手动勾画 ROI,平扫图像上 ROI 的勾画需参考增强图像,软件即可合成肿瘤全域的三维容积 ROI(volume ROI, VOI),用于肿瘤影像组学特征的提取。②对图像进行预处理,包括使用 $\mu \pm 3\delta$ 对 VOI 进行归一化,以及使用三维插补技术对容积病灶进行各项同性重采样(体素大小为 1 mm×1 mm×1 mm)。③然后使用开源软件 FAE0.4.4 分别提取各期图像上肿瘤 VOI 的影像组学特征^[12],包括一阶特征,形态特征,灰度共生矩阵特征,灰度区域大小矩阵特征,灰度游程矩阵特征,邻域灰度差矩阵特征,灰度依赖矩阵,以及拉普拉斯-高斯滤波、小波变换和局部二值模式变换特征,获得所有患者的平扫、动脉期、静脉期、延迟期及多期联合(动脉期+静脉期+延迟期)影像组学特征并对其进行 Z 值标准化。④保留两位医师之间一致性较好(ICC>0.80)的影像组学特征,然后采用单因素 Cox 回归筛选出具有统计学意义($P<0.05$)的特征,然后采用最小绝对值收敛和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO-Cox)进一步筛选影像组学特征,最终将每期图像上筛选出的最优组学特征用于构建影像组学模型(图 1)。根据各特征的系数可计算出相应的影像组学标签值(radscore),采用 100 次留组交叉验证(leave-group-out cross validation, LGOCV)判定模型的可靠性。结合临床模型中的变量及诊断效能相对较好的影像组学标签,构建临床-组学综合模型。

5. 临床随访资料

对所有患者在术后进行长期随访,术后每 3 个月随访一次,两年后为每 6 个月随访一次,随访截止日期为 2022 年 12 月。采用电话随访或入院复查的方式获得患者的生存信息,并定期进行影像学检查(CT 或 MRI 平扫+增强,或仅行胸部 CT 平扫)评估肿瘤有无局部复发和远处转移。DFS 的定义为自手术日起至出现局部复发、远处转移、任何原因导致的死亡的时间,或至本研究确定的最后一次随访的截止日期^[13]。删失定义为在随访时间截止时没有发生上述结果。

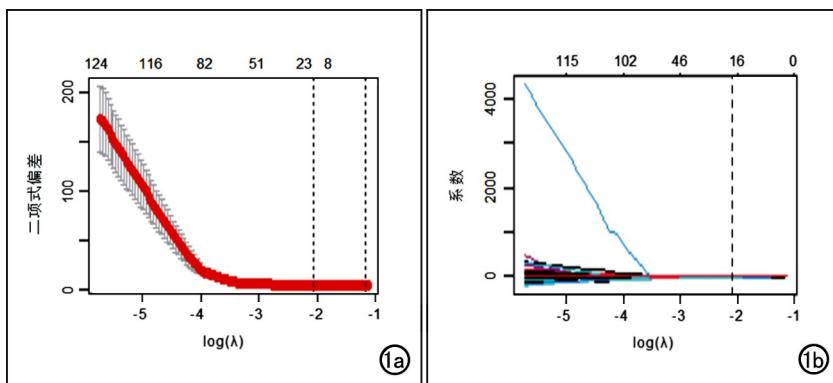


图 1 利用 LASSO-Cox 回归对多期联合图像提取的组学特征进行降维。a) 为二项式偏差与最优超参数 $\log(\lambda)$, 顶端坐标为对应的特征数; b) 调整 λ 取值时的 LASSO 收敛系数图, 图中显示 17 个非零系数的纹理特征。

6. 统计学方法

统计分析使用 SPSS 26.0 软件或 R4.2.2 软件。

对连续变量先进行 Kolmogorov-Smirnov 检验, 呈正态分布的计量资料以均数±标准差表示, 偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较则分别采用独立样本 t 检验或 Mann-Whiney U 检验; 计数资料的组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。利用 Reverse Kaplan-Meier 法计算患者的中位随访时间和中位 DFS。利用单因素 Cox 回归筛选临床和 CT 特征。利用 R 语言的“suminer”程序包计算得到临床-组学综合模型风险值的最佳截断值, 然后将患者分为高风险组和低风险组。采用多因素 Cox 回归分析基于临床资料、CT 特征及影像组学标签构建临床-组学综合模型预测模型并绘制其诺莫图。采用时间依赖 (time-dependent) ROC 曲线、一致性指数 (C-index)、校正曲线和决策曲线 (decision curve analysis, DCA) 评价模型的预测效能、拟合优度和临床实用价值。采用 DeLong 检验比较多个模型间 AUC 的差异。采用 Kaplan-Meier (KM) 检验分析生存资料并进行 log-rank 检验。

结 果

1. 临床资料、CT 特征及预后分析

所有患者中位随访时间为 28 个月, 中位 DFS 为 10 个月。随访过程中共有 12 例出现局部复发, 37 例出现远处转移, 18 例合并局部复发及远处转移, 17 例死亡, 40 例删失。

训练集和验证集之间临床资料和 CT 特征的比较结果见表 1。两组之间胰周器官受侵和神经侵犯出现率的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其它临床及 CT 特征的差异均无统计学意义 ($P \geq 0.05$)。

在训练集中对每项临床资料和 CT 特征进行单因素 Cox 回归分析, 结果见表 1。各项特征中仅肿瘤分化程度和神经侵犯与 DFS 显著相关 (P 均 < 0.05)。将这 2 个变量纳入多因素 Cox 回归分析, 分别建立预测 6、12 和 24 个月 DFS 的临床模型。

2. 影像组学特征提取、筛选及模型的建立

从 CT 平扫、动脉期、静脉期和延迟期图像上各提取了 1781 个组学特征, 即 4 期图像上共提取 7124 个特征。对 2 位医师提取的纹理特征进行一致性分析, ICC 范围为 0.873~0.972, 说明一致性较好, 选取高年资医师提取的特征进行后续的影像组学分析。

通过单因素 Cox 回归和 LASSO-Cox 回归进行特征降维 (图 1), 最终平扫、动脉期、静脉期、延迟期及多期联合 (动脉期+静脉期+延迟期) 分别得到 5、16、4、12 和 17 个最优特征, 随即分别用于构建相应的影像组学模型, 并计算每例患者的标签值。在训练集中, 基于平扫、动脉期、静脉期、延迟期及多期联合 (动脉期+静脉期+延迟期), 标签值的均值分别为 5.58 ± 0.52 、 0.17 ± 0.13 、 1.90 ± 0.33 、 2.81 ± 0.12 和 4.18 ± 0.45 。

3. 临床-组学综合模型的构建

结合临床模型变量及诊断效能相对较好的多期联合影像组学标签, 通过多因素 Cox 回归分析方法构建临床-组学综合模型, 结果显示神经侵犯 (优势比 = 4.7, $P = 0.003$) 和多期联合影像组学标签 (优势比 = 49.9, $P < 0.0001$) 是临床-组学综合模型的独立预测因子。

4. 各模型的效能分析

各模型在训练集和验证集中预测 DFS 的 ROC 曲线分析结果和 C-index 值见表 2 和图 2~4。在训练集和验证集中临床-组学综合模型预测 6、12 和 24 个月 DFS 的效能最高, AUC 分别为 0.883、0.958、0.890 和 0.813、0.894、0.832, C-index 值分别为 0.812 和 0.796。经 DeLong 检验, 临床-组学综合模型与多期联合模型的 AUC 之间差异无统计学意义 (预测 6、12 和 24 个月 DFS 的 P 值分别为 0.074、0.290 和 0.591), 与临床模型的 AUC 之间差异有统计学意义 (预测 6、12 和 24 个月 DFS 的 P 值均 < 0.05), 表明临床-组学综合模型的诊断效能明显优于临床模型。

校准曲线显示临床-组学综合模型在训练集和验证集中的预测概率与实际观察概率之间具有良好的一致性 (图 5)。DCA 显示临床-组学综合模型的净收益优于多期联合组学模型和临床模型 (图 6)。为了便于

表 1 临床资料和 CT 特征在训练集和验证集中的比较及在训练集中的回归分析结果

指标/特征	单因素分析			Cox 回归分析		
	训练集 (n=87)	验证集 (n=37)	统计量	P 值	风险比(95%CI)	P 值
性别比(男/女)	50/37	24/13	0.590 ^a	0.443	1.01(0.98~1.05)	0.442
年龄/岁	64.0(58.0,69.0)	66.0(55.0,71.0)	-0.495 ^c	0.621	1.06(0.62~1.78)	0.841
糖尿病/例	8(8/87)	5(5/37)	0.516 ^a	0.473	0.82(0.37~1.83)	0.628
黄疸/例	38(38/87)	18(18/37)	0.259 ^a	0.611	1.12(0.67~1.88)	0.659
腰背痛/例	21(21/87)	8(8/37)	0.092 ^a	0.762	1.63(0.89~2.96)	0.111
体重减轻/例	14(14/87)	2(2/37)	2.638 ^a	0.104	1.75(0.88~3.48)	0.111
NLR	3.0(2.2,4.1)	2.9(2.4,5.0)	-0.584 ^c	0.559	1.01(0.94~1.08)	0.832
白蛋白/g/L	38.0(33.0,40.0)	38.0(33.0,40.0)	-0.016 ^c	0.987	0.99(0.94~1.05)	0.839
CEA/ng/mL	3.8(2.7,6.9)	4.0(2.6,8.5)	-0.508 ^c	0.611	1.00(0.99~1.01)	0.646
CA199/U/mL	168(56,1041)	342(40,1200)	-0.393 ^c	0.694	1.00(1.00~1.00)	0.126
CA125/U/mL	28(18,44)	23(13,39)	-1.475 ^c	0.140	1.00(0.99~1.01)	0.806
分化程度/例			0.026 ^a	0.871	1.78(1.06~2.97)	0.028
中高分化	39(39/87)	16(16/37)				
低分化	48(48/87)	21(21/37)				
最大径/mm	35.0(29.0,45.0)	30.0(25.0,40.0)	-1.233 ^c	0.217	1.01(0.99~1.03)	0.208
位置/例			0.199 ^a	0.655	1.47(0.83~2.62)	0.187
胰头	60	27				
胰腺体尾部	27	10				
边界清晰/例	3(3/87)	2(2/37)	0.257 ^a	0.612	2.54(0.35~18.47)	0.357
坏死囊变/例	14(14/87)	5(5/37)	0.133 ^a	0.715	1.01(0.43~2.37)	0.987
CT 淋巴结+/例	46(46/87)	18(18/37)	0.186 ^a	0.667	1.50(0.89~2.51)	0.128
淋巴结转移/例	52(52/87)	20(20/37)	0.348 ^a	0.555	1.46(0.86~2.47)	0.161
切缘状态/例			0.317 ^a	0.573	0.87(0.41~1.84)	0.714
R0	77	34				
R1	10	3				
胰周受侵/例	41(41/87)	26(26/37)	5.598 ^a	0.018	1.01(0.60~1.69)	0.973
血管侵犯/例	20(20/87)	10(10/37)	0.231 ^a	0.631	1.12(0.58~2.18)	0.735
神经侵犯/例	78(78/87)	28(28/37)	4.088 ^a	0.043	2.71(1.07~6.87)	0.036
强化方式/例			0.245 ^a	0.620	0.67(0.24~1.90)	0.454
均匀	7	4				
不均匀	80	33				
CT 值平扫/HU	34.0(31.0,38.0)	37.3(30.3,40.9)	-1.062 ^c	0.288	0.99(0.95~1.03)	0.715
CT 值动脉期/HU	51.2(42.9,62.7)	55.2(50.0,63.2)	-1.212 ^c	0.225	0.99(0.98~1.01)	0.447
CT 值静脉期/HU	67.7±22.3	73.6±24.4	1.314 ^b	0.191	1.00(0.98~1.01)	0.503
CT 值延迟期/HU	69.7±18.8	72.5±18.3	0.763 ^b	0.447	1.00(0.98~1.01)	0.539
ER 动脉期	0.5(0.3,0.7)	0.5(0.3,0.8)	-0.156 ^c	0.876	0.85(0.44~1.62)	0.619
ER 静脉期	0.9(0.6,1.3)	0.9(0.6,1.5)	-0.522 ^c	0.602	0.93(0.57~1.52)	0.762
ER 延迟期	1(0.7,1.3)	1(0.7,1.4)	-0.046 ^c	0.963	0.92(0.53~1.58)	0.760

注: CEA 为癌胚抗原; CA 为糖类抗原; NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值。^a 表示统计量为 χ^2 值, ^b 表示为 t 值, ^c 表示为 Z 值。

表 2 不同模型预测胰腺癌患者术后 6、12 和 24 个月 DFS 的效能

模型	训练集				验证集			
	AUC(6 个月)	AUC(12 个月)	AUC(24 个月)	C-index	AUC(6 个月)	AUC(12 个月)	AUC(24 个月)	C-index
临床模型	0.647(0.531~0.763)	0.678(0.547~0.809)	0.658(0.450~0.866)	0.635(0.568~0.697)	0.573(0.382~0.764)	0.656(0.440~0.871)	0.545(0.289~0.801)	0.522(0.397~0.654)
平扫模型	0.781(0.668~0.895)	0.819(0.714~0.923)	0.854(0.728~0.980)	0.733(0.623~0.813)	0.843(0.709~0.979)	0.868(0.722~1.000)	0.846(0.663~1.000)	0.804(0.707~0.899)
动脉期模型	0.750(0.624~0.876)	0.759(0.637~0.881)	0.638(0.432~0.842)	0.683(0.589~0.759)	0.706(0.524~0.888)	0.784(0.584~0.984)	0.707(0.449~0.968)	0.703(0.572~0.822)
静脉期模型	0.776(0.665~0.890)	0.877(0.789~0.965)	0.834(0.712~0.955)	0.737(0.657~0.815)	0.749(0.578~0.919)	0.773(0.559~0.989)	0.731(0.454~1.000)	0.752(0.620~0.875)
延迟期模型	0.807(0.700~0.914)	0.882(0.801~0.965)	0.767(0.615~0.919)	0.728(0.667~0.787)	0.791(0.638~0.946)	0.834(0.648~1.000)	0.782(0.520~1.000)	0.747(0.621~0.867)
多期联合模型	0.850(0.761~0.939)	0.928(0.865~0.991)	0.863(0.759~0.966)	0.786(0.722~0.849)	0.796(0.641~0.951)	0.874(0.722~0.969)	0.819(0.597~0.963)	0.802(0.695~0.924)
临床-组学综合模型	0.883(0.806~0.959)	0.958(0.917~1.000)	0.890(0.799~0.980)	0.812(0.752~0.871)	0.813(0.667~0.956)	0.894(0.754~1.000)	0.832(0.624~1.000)	0.796(0.676~0.901)

注: 括号内为 95%CI 的数据。

临床应用, 基于临床-组学综合模型绘制了诺莫图(图 7)。对于每例患者, 模型中每个预测因素的相应得分相加计算总得分, 总得分越高, 则患者 6、12 和 24 个月无病生存概率越低。

5. Kaplan-Meier 生存分析

根据临床-组学综合模型的最佳截断值(2.738), 将患者分为高风险组和低风险组, 分别绘制训练集和验证集中的生存曲线(图 8), 并且进行 log-rank 检验。

结果显示在训练集和验证集中高风险组与低风险组之间 DFS 的差异均具有统计学意义($P < 0.00010$; $P < 0.00013$)。

讨 论

影响胰腺导管腺癌患者术后预后的机制非常复杂, 受多种因素影响, 包括临床、病理及其生物学特征等。准确预测 PDAC 患者术后的无病生存期有利于

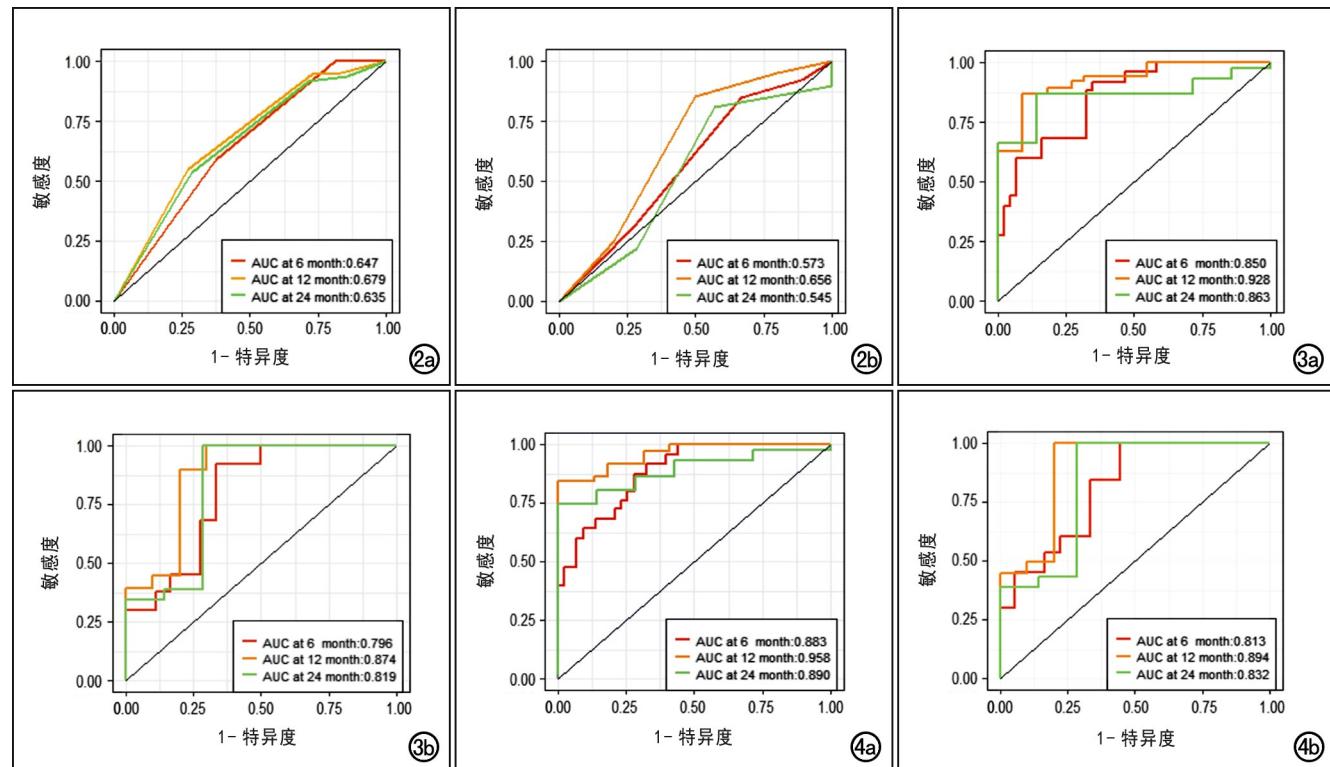


图 2 临床模型在训练集和验证集中的时间 ROC 曲线, AUC 均较低(0.522~0.677)。a)训练集;b)验证集。

图 3 多期联合组学模型在训练集和验证集中的时间 ROC 曲线, AUC 均较高(0.786~0.928)。a)训练集;b)验证集。图 4 临床-组学综合模型在训练集和验证集中的时间 ROC 曲线, AUC(0.796~0.958)高于临床和组学模型。a)训练集;b)验证集。

指导临床决策和早期干预及改善患者的预后。本研究中纳入了与 PDAC 患者术后预后相关的临床、病理及影像学特征等多种变量,构建多种预测模型,结果表明临床模型的预测效能较低;影像组学模型获得了较好的预测效能,优于临床模型;结合临床资料、CT 特征及多期联合影像组学标签构建的临床-组学综合模型能进一步改善对预后的预测效能,并能进行风险分层。

肿瘤分化程度和神经侵犯是临床模型中预测 PDAC 患者术后 DFS 的独立预测因子,这与 Perini 等^[14]的研究结果相似。肿瘤分化程度已被应用于各种肿瘤预后的研究^[15-16],低分化 PDAC 患者往往预后较差^[13,17,18]。神经侵犯是反映肿瘤预后不良的生物特性,研究表明神经侵犯显著影响 PDAC 患者的预后^[13]。神经侵犯对 PDAC 患者预后的影响机制尚不明确,可能是由于受神经微环境与癌细胞神经营养分子之间的相互作用的调节^[19-20]。既往研究表明 CA199 是 PDAC 患者的预后因素^[21-23]。然而在本研究中 CEA、CA125 和 NLR 等临床指标均无显著预测价值,这可能与各个研究中对各指标并无统一的临界值计算方法或者及样本量大小等因素有关。CT 视觉特征一定程度上可以反映肿瘤的组织病理信息,但本研究中纳入的 CT 特征中,肿瘤位置、最大径、边界、密

度、坏死囊变、强化方式和程度及 CT 发现阳性淋巴结等征象在预测 PDAC 患者术后 DFS 方面均无统计学意义,表明 CT 特征预测术后胰腺导管腺癌 DFS 存在一定的限度。

CT 影像组学能够反映肿瘤内异质性的相关信息^[10]。既往已有使用 CT 影像组学预测 PDAC 患者预后的研究,结果均显示影像组学特征与 PDAC 患者的预后密切相关,但是这些研究中多为基于静脉期组学特征进行的分析^[9,10,24,25]。本研究中比较了基于各期及多期联合 CT 图像的影像组学模型的预测效能,结果显示包含动脉期、静脉期及延迟期信息的多期联合组学模型具有更高的预测效能,说明基于多期图像的组学模型包含有更多能反映预后的深层次的肿瘤异质性微观信息,这可能与多期相能够更全面有效地显示肿瘤坏死、出血及囊变等病理变化,可提取更多反映肿瘤微血管生成和血流灌注异质性的组学特征等有关。多期联合组学模型中包含了最终筛选出的 17 个组学特征,多为二阶纹理特征,其中权重系数最高的特征是经小波变换获得,小波变换基于 3 个方向将原始图像分解为高、低频,能有效地解耦纹理信息^[26]。相较于原始纹理特征,小波特征能提供边缘轮廓信息、反映肿瘤生长特征和预后的异质性信息^[27]。由

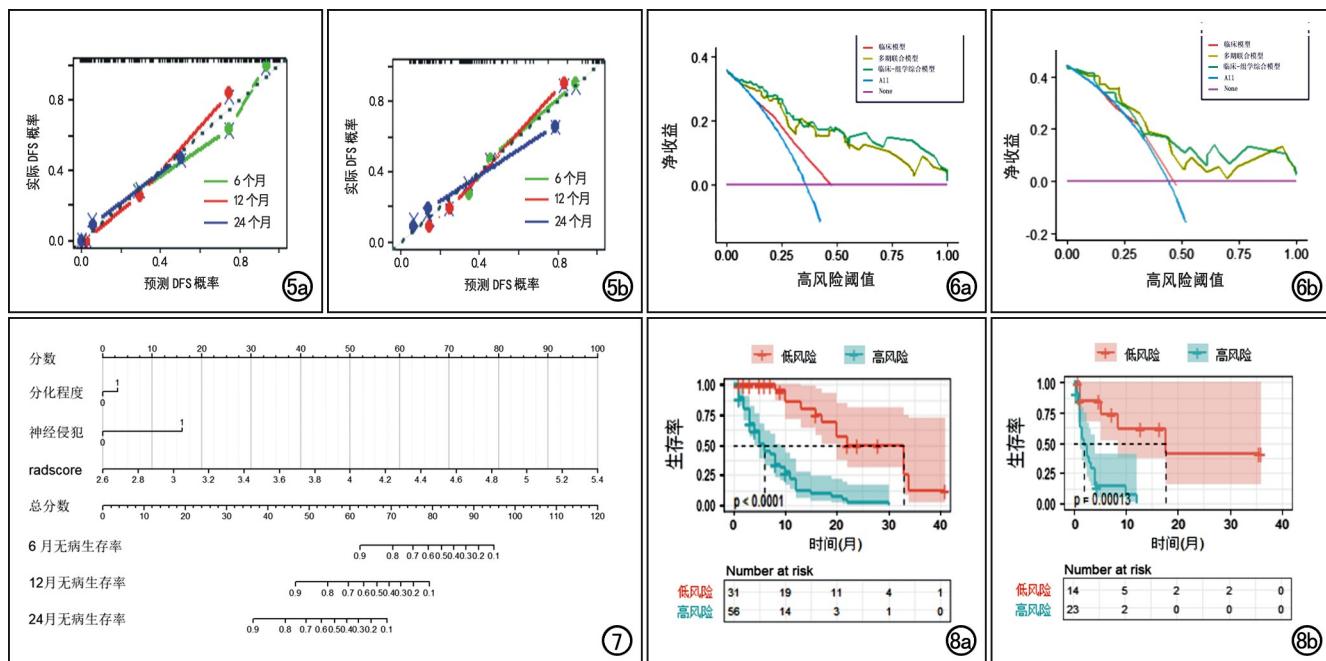


图 5 临床-组学综合模型在训练集和验证集中的校正曲线,显示对 6、12 及 24 个月 DFS 的预测曲线均接近标准曲线。a)训练集;b)验证集。

图 6 临床模型、多期联合组学模型和临床-组学综合模型在训练集和验证集中的决策曲线,显示在训练集风险阈值 $>10\%$,验证集风险阈值 $>35\%$ 时,多期联合组学模型和临床-组学综合模型的净收益均优于临床模型。All 表示所有无病生存期的患者, None 表示所有非无病生存期的患者。a)训练集;b)验证集。

图 7 基于临床-组学综合模型预测胰腺癌患者术后 6、12 和 24 个月风险概率的诺莫图。

图 8 临床-组学综合模型在训练集和验证集中的 KM 生存曲线,根据最佳截断值将所有患者分为高风险组和低风险组,显示高风险组患者的 DFS 明显短于低分风险组。a)训练集;b)验证集。

PDAC 患者术后预后受多种临床及病理因素影响,病理生理机制复杂,故我们将临床病理特征与多期联合影像组学标签相结合构建临床-组学综合模型,结果显示其预测效能略优于多期联合组学模型,明显高于临床模型。DCA 分析显示,临床-组学综合模型的临床效益最好。为便于临床医师更加直观方便地应用,我们基于临床-组学综合模型绘制了诺莫图。

根据临床-组学综合模型风险值的最佳截断值,将 PDAC 患者分为高风险组和低风险组,两组患者的 DFS 在训练集和验证集中均存在显著差异,高风险组的 DFS 均明显短于低风险组,表明我们构建的模型有助于识别 PDAC 患者术后 DFS 短的高危患者,从而可指导临床制订个体化的治疗及随访方案。

本研究存在一定的局限性:①本研究为回顾性研究,可能存在一定的样本选择偏倚;②本研究中 ROI 的勾画未使用自动分割技术,可能存在一定的误差;③对于影像组学分析而言,样本量较小;④CT 图像分析过程中可能存在一定的主观性;⑤为单中心研究,缺乏外部验证。

总之,基于多期 CT 图像的影像组学模型及临床-组学综合模型在预测 PDAC 患者术后 DFS 方面具有

良好的效能,临床收益明显优于临床模型,能够指导临床决策。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA, 2020, 70(1):7-30.
- [2] Huang L, Jansen L, Balavarca Y, et al. Resection of pancreatic cancer in Europe and USA: an international large-scale study highlighting large variations[J]. Gut, 2019, 68(1):130-139.
- [3] Cozzi L, Comito T, Fogliata A, et al. Computed tomography based radiomic signature as predictive of survival and local control after stereotactic body radiation therapy in pancreatic carcinoma [J/OL]. PLoS One, 2019, 14(1):e0210758 [2019 January 18]. DOI: 10.1371/journal.pone.0210758.
- [4] Ciaravino V, Cardobi N, de Robertis R, et al. CT texture analysis of ductal adenocarcinoma down-staged after chemotherapy [J]. Anticancer Res, 2018, 38(8):4889-4895.
- [5] Koelblinger C, Ba-Salamah A, Goetzinger P, et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced 3.0T MR imaging versus multiphasic 64-detector row CT: prospective evaluation in patients suspected of having pancreatic cancer[J]. Radiology, 2011, 259(3):757-766.
- [6] 黄列彬, 刘昱, 黄文斯, 等. CT 纹理分析联合临床病理信息预测进展期胃癌术后复发的价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(2):214-219.
- [7] 熊亮霞, 方淇民, 李淑豪, 等. 术前增强 CT 影像组学预测肝癌术后早期复发的价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(4):432-436.
- [8] 孟国凯, 张雨晨, 张翀达, 等. 对比 MRI 平扫、增强图像的影像组学

- 标签对直肠癌生存期的预测价值[J].中华放射学杂志,2018,52(5):349-355.
- [9] Healy GM, Salinas-Miranda E, Jain R, et al. Pre-operative radiomics model for prognostication in resectable pancreatic adenocarcinoma with external validation[J]. Eur Radiol, 2022, 32(4): 2492-2505.
- [10] Khalvati F, Zhang Y, Baig S, et al. Prognostic value of CT radiomic features in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Sci Rep (UK), 2019, 9(1):1-9.
- [11] Fukukura Y, Takumi K, Higashi M, et al. Contrast-enhanced CT and diffusion-weighted MR imaging: performance as a prognostic factor in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Eur J Radiology, 2014, 83(4):612-619.
- [12] Song Y, Zhang J, Zhang Y, et al. FeAture Explorer (FAE): a tool for developing and comparing radiomics models[J/OL]. PLoS One, 2020, 15(8): e0237587 [2020 August 17]. DOI: 10.1371/journal.pone.0237587.
- [13] Jiang X, Song J, Duan S, et al. MRI radiomics combined with clinicopathologic features to predict disease-free survival in patients with early-stage cervical cancer[J/OL]. BJR, 2022, 95(1136): e20211229 [2022 May 26]. DOI: 10.1259/bjr.20211229.
- [14] Perini MV, Montagnini AL, Jukemura J, et al. Clinical and pathologic prognostic factors for curative resection for pancreatic cancer[J]. HPB, 2008, 10(5):356-362.
- [15] Feng F, Liu J, Wang F, et al. Prognostic value of differentiation status in gastric cancer[J]. BMC cancer, 2018, 18(1):1-6.
- [16] 郭冉, 崔莹, 李书玲, 等. 喉及下咽鳞癌双能量 CT 定量参数与其分化程度相关性研究[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(5): 351-356.
- [17] Hsu CC, Wolfgang CL, Laheru DA, et al. Early mortality risk score: identification of poor outcomes following upfront surgery for resectable pancreatic cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2012, 16(4):753-761.
- [18] Mohamed E, Needham A, Psarelli E, et al. Prognostic value of ¹⁸FDG PET/CT volumetric parameters in the survival prediction of patients with pancreatic cancer[J]. EJSO, 2020, 46(8):1532-1538.
- [19] Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, et al. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(10):695-707.
- [20] Kuol N, Stojanovska L, Apostolopoulos V, et al. Role of the nervous system in cancer metastasis[J]. J Exp Clin Canc Res, 2018, 37(1):1-12.
- [21] Yang GY, Malik NK, Chandrasekhar R, et al. Change in CA 19-9 levels after chemoradiotherapy predicts survival in patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2013, 4(4):361-369.
- [22] Combs SE, Habermehl D, Kessel KA, et al. Prognostic impact of CA 19-9 on outcome after neoadjuvant chemoradiation in patients with locally advanced pancreatic cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(8):2801-2807.
- [23] Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a biomarker for pancreatic cancer-a comprehensive review[J]. India J Surg Oncol, 2011, 2(2):88-100.
- [24] Zhang Y, Lobo-Mueller EM, Karanicolas P, et al. Improving prognostic performance in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma using radiomics and deep learning features fusion in CT images[J]. Sci Rep (UK), 2021, 11(1):1-11.
- [25] Xie T, Wang X, Li M, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: a radiomics nomogram outperforms clinical model and TNM staging for survival estimation after curative resection[J]. Eur Radiol, 2020, 30(5):2513-2524.
- [26] Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J/OL]. Nat Commun, 2014, 5(1): e4006 [2014 Jun 3]. DOI: 10.1038/ncomms5006.
- [27] 蓝文婷, 冯湛, 张艳, 等. 多模态 MRI 影像组学随机森林模型预测术前大脑胶质瘤 IDH1 基因表达类型效能的初步探讨[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(10):864-870.

(收稿日期:2023-06-05 修回日期:2024-10-04)