

· 头颈部影像学 ·

基于 MRI 影像组学模型预测鼻咽癌诱导化疗疗效的研究

胥豪, 王爱, 刘杰克, 周鹏, 青浩渺

【摘要】目的:探讨基于 MRI 的影像组学模型预测鼻咽癌诱导化疗疗效的价值。**方法:**回顾性分析经病理证实的 184 例(132 例作为训练集,52 例作为验证集)接受诱导化疗的鼻咽癌患者治疗前 2 周内、诱导化疗结束后 T_2 WI 和 CE- T_1 WI 两个序列图像。根据实体肿瘤疗效评价标准,将患者分为反应组(102 例)和无反应组(82 例)。分别勾画治疗前两个序列图像中肿瘤的瘤体作为感兴趣区进行影像组学特征提取。分析影像组学特征、临床病理特征及治疗前的血液学指标,构建了 3 个模型,用于预测鼻咽癌诱导化疗疗效,分别为模型 1(CE- T_1 WI+ T_2 WI 影像组学)、模型 2(临床病理特征+治疗前血液学指标)、模型 3(模型 1+模型 2)。绘制受试者操作特征(ROC)曲线并评估模型的预测效能。利用决策分析曲线评价不同风险阈值下模型的净获益情况。**结果:**模型 3 其训练集的 ROC 曲线下面积(AUC)值、敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 0.951、0.831、0.869、0.881、0.815,验证集对应的值分别为 0.948、0.774、0.952、0.960、0.741。在训练集及验证集中,模型 1 的性能均优于模型 2(0.940 vs. 0.745, 0.952 vs. 0.608, P 值均 <0.001),同时模型 3 的预测性能均高于模型 2(0.951 vs. 0.745, 0.948 vs. 0.608, P 值均 <0.001)。决策曲线示三个模型在评价鼻咽癌诱导化疗疗效时均有明确临床获益,并且模型 3、模型 1 均优于模型 2。**结论:**与使用治疗前临床病理特征+血液学指标模型相比,影像组学模型以及影像组学+临床病理+血液学指标模型均能更好地预测鼻咽癌诱导化疗的疗效,对鼻咽癌化疗方案的制定具有一定的指导价值。

【关键词】 鼻咽肿瘤; 磁共振成像; 影像组学; 诱导化疗

【中图分类号】 R445.2;R739.63 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)07-0881-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.07.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Prediction of induction chemotherapy efficacy for nasopharyngeal carcinoma based on MRI radiomics

XU Hao, WANG Ai, LIU Jie-ke, et al. Department of Radiology, Sichuan Clinical Research Center for Cancer, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, Affiliated Cancer Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, China

【Abstract】 **Objective:** To explore the value of MRI radiomic models in the prediction of induction chemotherapy (IC) efficacy in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods:** One hundred and eighty-four patients with pathologically confirmed NPC who received IC were enrolled (132 in the primary set and 52 in the validation set). FS T_2 WI and CE- T_1 WI, acquired within 2 weeks before treatment and within one week after the end of IC were retrospectively analyzed. Patients were divided into the IC response group (102 cases) and the nonresponse group (82 cases) according to RECIST criteria. The primary NPC lesions determined on the pretreatment MRI served as the basis for the volume of interest for feature extraction. In order to predict the efficacy of IC for NPC, radiomic feature, clinical pathological feature, and hematological parameters were used to constructed Model 1 (CE- T_1 WI+ T_2 WI radiomic), Model 2 (clinical pathological features+pretreatment hematological parameters), and Model 3 (Model 1+Model 2), respectively. The discrimination performance of each model was evaluated by the receiver operating characteristic curve. Decision curve analysis was conducted to determine the clinical usefulness of the models by quantifying the net benefits at different threshold probabilities.

作者单位:610041 成都,四川省肿瘤临床医学研究中心,四川省肿瘤医院·研究所,四川省癌症防治中心,电子科技大学附属肿瘤医院影像科

作者简介:胥豪(1992—),男,四川成都人,硕士研究生,医师,主要从事头颈部肿瘤影像学研究。

通讯作者:青浩渺,E-mail:qhm_pumc2004@163.com

基金项目:四川省科技计划基金资助项目(2021YFG0125、2022YFSY0006)

Results: The AUC, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of Model 3 were 0.951, 0.831, 0.869, 0.881, and 0.815 in the primary set, and 0.948, 0.774, 0.952, 0.960, and 0.741 in the validation set, respectively. The performance of the Model 1 was better than the Model 2 in the both cohorts (0.940 vs. 0.745, 0.952 vs. 0.608, both $P < 0.001$), and the performance of the Model 3 was also better than the Model 2 in the both cohorts (0.951 vs. 0.745, 0.948 vs. 0.608, both $P < 0.001$). The Model 3 and Model 1 were more beneficial than Model 2 in clinical practice, which illustrated by decision curve analysis. **Conclusion:** Compared with the Model 2, Model 1 and Model 3 can better predict the efficacy of IC for NPC, which may aid clinical decision-making and potentially guide the chemotherapy regimen for NPC.

【Key words】 Nasopharyngeal neoplasms; Magnetic resonance Imaging; Radiomics; Induction chemotherapy

鼻咽癌是一种由鼻咽粘膜上皮发展而来的肿瘤，患者广泛分布于东亚和东南亚，以中国的华南地区发病率最高^[1]。为了降低鼻咽癌局部复发和远处转移的可能性，美国国立综合癌症网络指南建议鼻咽癌患者行化疗结合放疗^[2]。化疗方式包括诱导化疗、同步化疗和辅助化疗，其中诱导化疗方式适用于T1、N1—N3或T2—T4、任何N分期的鼻咽癌患者。诱导化疗可以提高耐受性和早期根除微转移，并可提高鼻咽癌患者的生存率。既往研究表明，鼻咽癌患者诱导化疗后的完全缓解/部分缓解率约为76.9%^[3]，因此，并非所有鼻咽癌患者都能从诱导化疗中受益。这些无反应者可以在治疗前被识别出来，从而可以进行更具针对性的治疗，并降低化疗毒性和过度治疗的成本。因此，尽早预测诱导化疗敏感性，在鼻咽癌患者个体化治疗中至关重要。

许多研究报道，大量的临床生物标志物与肿瘤微环境和肿瘤免疫逃逸相关。除了这些生物标记物，近年来迅速发展的影像组学被认为是医学成像和临床医学之间的桥梁，它是从医学图像中提取影像组学特征从而反映肿瘤组织异质性，可用于疾病诊断、治疗计划优化和预后分析^[4-6]。影像组学可提供丰富的信息来识别治疗引起的变化，可能为鼻咽癌诱导化疗疗效的预测提供新的思路^[7,8]。根据最近的研究，基于治疗前MRI的影像组学可以预测鼻咽癌的无进展生存期^[9,10]。虽然缺乏独立的验证^[11]，但治疗前MRI影像组学特征可预测鼻咽癌对诱导化疗的早期治疗反应。Peng等^[12]发现，肿瘤对放化疗的反应被认为是4年无病、总体和局部无复发生存率的独立预后因素。在另一项研究中，Liu等^[13]揭示了新辅助化疗后令人不满意的肿瘤反应（疾病稳定或疾病进展）是晚期鼻咽癌患者预后不良的预测因素。目前影像组学研究的重点是流行性地方鼻咽癌患者诱导化疗后疗效以及生存结局的预测，然而，目前尚不清楚MRI影像组学是否可以预测非流行性地方鼻咽癌患者对诱导化疗的早期

反应。

为了进一步深入研究非流行性地方鼻咽癌诱导化疗疗效的影响因素，笔者选择基于治疗前MRI影像，探讨鼻咽癌患者原发灶的影像组学特征、临床病理特征及治疗前的血液学指标在评价鼻咽癌诱导化疗疗效中的诊断效能。

材料与方法

1. 临床病例资料与分组

本研究获得了四川省肿瘤医院科研伦理委员会的批准。本研究为回顾性研究，因此患者的知情同意被免除。回顾性搜集四川省肿瘤医院2017年7月—2021年8月病理确诊为鼻咽癌的184例初治患者，男134例，女50例，年龄16~74岁，中位年龄49岁。纳入标准：①病理确诊为鼻咽癌的初诊患者；②2~3个周期的诱导化疗；③具有完整的治疗前2周内及诱导化疗后一周内脂肪抑制T₂WI和对比增强(contrast enhanced, CE)T₁WI两个序列图像。排除标准：①图像质量差；②鼻咽病灶太小，无法准确勾画。

将入组患者的年龄、性别、BMI、EB病毒、诱导化疗方案、T分期、N分期、临床分期及治疗前血液学参数纳入到临床资料统计分析。根据实体肿瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1)^[14]，将鼻咽癌患者对诱导化疗的疗效反应分为反应组及无反应组，反应组定义为在诱导化疗后复查MRI没有肿瘤残存的证据，包括完全缓解(complete response, CR)和部分缓解(partial response, PR)；无反应组则包括疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。

2. MRI 检查

采用两种不同的MRI设备获取所有患者的MRI图像(Avanto, Siemens 1.5T, Germany、Skyra, Siemens 3.0T, Germany)。先获得横轴面T₂WI图像，再经高压注射器推注对比剂钆喷酸葡胺注射液(0.1mmol/kg

体重)后获得横轴面 CE-T₁WI 图像。采集数据稍微不同,扫描参数:横轴面 T₂WI, TR 7460 ms, TE 95 ms, 翻转角(FA)150°,矩阵 384×227,层厚 3.6 mm,层间距 3.6 mm;横轴面 CE-T₁WI:TR 1090 ms,TE 19 ms, FA 150°,矩阵 256×162,层厚 3 mm,层间距 3.6 mm。

3. MRI 图像后处理及病灶分割

从 PACS 系统上导出入组患者治疗前、诱导化疗后鼻咽部 T₂WI 和 CE-T₁WI 两个序列的 DICOM 格式图像。采用 ITK-SNAP 软件(version 3.8.0)分割治疗前图像。由两名具有 7 年和 8 年头颈影像诊断经验的医师在两个序列上对鼻咽癌的瘤体进行逐层手动分割,获得原发肿瘤感兴趣区(region of interest, ROI),见图 1。在绘制 ROI 时要避免鼻咽癌瘤体囊性变和坏死区域,即 T₂WI 上表现为高信号、CE-T₁WI 表现为无强化低信号的区域。

4. 影像组学特征提取

本研究采用已经注册、获得批准的由 GE 公司开发的人工智能工具包(Artificial Intelligence Kit V3.4.0.R),将 T₂WI 和 CE-T₁WI 两个序列导入 A.K 软件后,首先采用三线性插值算法将所有图像重采样为 1 mm×1 mm×1 mm 的各向同性体素,然后进行 MRI 偏置场校正,最后采用 Z-score 法对体素强度值进行归一化处理,从而保证了来自不同设备的图像有可比较性,最后导入 ROI。特征选择包括 FirstOrder、Shape、GLDM、GLCM、GLRLM、GLSZM、NGT-DM^[15]。

5. 特征选择、模型构建及统计分析

采用 R 语言(4.0.3 版)、Medcalc(18.2.1 版)及 SPSS(26.0 版)进行统计学分析。入组患者按 7:3 比例随机分为训练集和验证集,组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)用于评价观察者间及观察者内一致性,ICC 大于 0.75 的影像组学特征被定义为稳定的特征。采用最大相关最小冗余(maximum relevance minimum redundancy, mRMR)^[16] 和最小绝对收缩和选择算法(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)^[17]两种方式进行特征筛选。特征选择过程使用 10 倍交叉验证,并调节参数 λ ,从而避免了过拟合。根据筛选的特征及相应的系数,计算并得到影像组学标签(Radscore)。采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和最大 Youden 指数决定每个临床参数(临床病理特征、治疗前血液学指标)的最佳截断值。对于分类变量,组间比较采用 χ^2 检验。采用二元 Logistic 回归分析分别建立 Radscore 模型、临床参数模型、临床参数+Radscore 模型。采用 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)、敏感度、特异度、阳性预测值和

阴性预测值评估训练集及验证集所有模型的区分能力。采用 Delong 检验^[18]比较训练集及验证集所有模型的 AUC 值。采用 Hosmer-Lemeshow (H-L) 检验^[19]评估模型的校正性能。采用临床决策曲线评估模型的临床实用性。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 临床病理特征组间比较

最终入组 184 例非角化型鼻咽癌。诱导化疗后反应组 102 例,男 72 例,女 30 例,年龄 21~68 岁;无反应组 82 例,男 62 例,女 20 例,年龄 16~74 岁。两组一般临床资料及病例特征比较结果见表 1。

2. 治疗前血液学指标组间比较

在训练集中,淋巴细胞(LYMP)、嗜酸性粒细胞(Eo)、嗜碱性粒细胞(Bo)、乳酸脱氢酶(LDH)在反应组和无反应组间差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

3. 影像组学结果

采用 A.K 软件从 T₂WI 和 CE-T₁WI 两个序列中总共提取了 212 个组学特征,通过 mRMR 方法筛选出了 15 个特征,然后采用 LASSO 算法进一步优化,最终保留了 6 个组学特征(图 2),其中 2 个特征来自 CE-T₁WI 序列,4 个特征来自 T₂WI 序列。

4. 模型构建

采用二元 Logistic 回归分析建立了三个模型,分别为模型 1(CE-T₁WI+T₂WI 影像组学)、模型 2(临床病理特征+治疗前血液学指标)、模型 3(模型 1+模型 2)。计算公式如下:

$$\text{模型 1 (Radscore)} = 0.003 - 1.297 \times \text{CE-T}_1\text{WI_original_GLSZM_HighGrayLevelZoneEmphasis} - 0.910 \times \text{T}_2\text{WI_original_Shape_Flatness} + 2.783 \times \text{CE-T}_1\text{WI_original_Firstorder_Kurtosis} - 0.948 \times \text{T}_2\text{WI_original_Firstorder_Skewness} - 1.982 \times \text{T}_2\text{WI_original_GLDM_DependenceEntropy} - 3.254 \times \text{T}_2\text{WI_original_Shape_Sphericity} \quad (1)$$

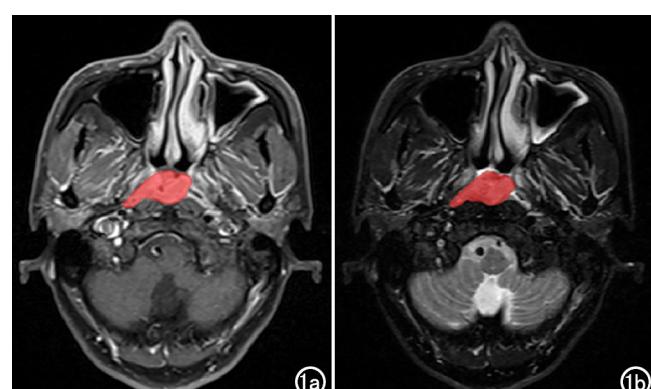


图 1 鼻咽癌患者 MRI 图像上 ROI 勾画示意图。a) 横轴面 CE-T₁WI 图像;b) 横轴面 T₂WI 图像。

表 1 训练集和验证集患者的一般情况及临床病理特征

临床资料	训练集				验证集			
	反应组 (n=71)	无反应组 (n=61)	检验值	P 值	反应组 (n=31)	无反应组 (n=21)	检验值	P 值
性别/例(%)			0.665	0.415			0.027	0.870
男	49 (69.0%)	46 (75.4%)			23 (74.2%)	16 (76.2%)		
女	22 (31.0%)	15 (24.6%)			8 (25.8%)	5 (23.8%)		
年龄/例(%)			1.338	0.247			0.188	0.664
≥55岁	24 (33.8%)	15 (24.6%)			10 (32.3%)	8 (38.1%)		
<55岁	47 (66.2%)	46 (75.4%)			21 (67.7%)	13 (61.9%)		
BMI/例(%)			0.860	0.354			0.261	0.609
≥24kg/m ²	35 (49.3%)	35 (57.4%)			17 (54.8%)	10 (47.6%)		
<24kg/m ²	36 (50.7%)	26 (42.6%)			14 (45.2%)	11 (52.4%)		
EBV/例(%)			2.216	0.137			0.212	0.645
阳性	59 (83.1%)	56 (91.8%)			29 (93.5%)	18 (85.7%)		
阴性	12 (16.9%)	5 (8.2%)			2 (6.5%)	3 (14.3%)		
IC 方案/例(%)			5.200	0.074			1.356	0.595
GP	12 (16.9%)	8 (13.1%)			9 (29.0%)	5 (23.8%)		
TP	47 (66.2%)	21 (34.4%)			20 (64.5%)	16 (76.2%)		
TPF	12 (16.9%)	32 (52.5%)			2 (6.5%)	0 (0.0%)		
T 分期/例(%)			7.646	0.006*			2.272	0.132
T1—2	24 (33.8%)	8 (13.1%)			12 (38.7%)	4 (19.0%)		
T3—4	47 (66.2%)	53 (86.9%)			19 (61.3%)	17 (81.0%)		
N 分期/例(%)			5.388	0.068			6.403	0.048*
N1	46 (64.8%)	40 (65.6%)			14 (45.2%)	17 (81.0%)		
N2	21 (29.6%)	11 (18.0%)			11 (35.4%)	3 (14.2%)		
N3	4 (5.6%)	10 (16.4%)			6 (19.4%)	1 (4.8%)		
临床分期/例(%)			5.544	0.063			1.058	0.584
II	15 (21.1%)	8 (13.1%)			4 (12.9%)	3 (14.3%)		
III	33 (46.5%)	21 (34.4%)			13 (41.9%)	6 (28.6%)		
IV	23 (32.4%)	32 (52.5%)			14 (45.2%)	12 (57.1%)		
Rad_score	3.072±2.934	-3.013±3.339	-11.145 ^a	<0.001*	2.585±2.729	-4.281±3.409	-8.045 ^a	<0.001*

注: 检验值中^a为 t 值, 余为 χ^2 值; GP 为吉西他滨+顺铂; TP 为多西他赛+顺铂; TPF 为多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶; Rad_score 为放射组学得分; * 为 $P \leq 0.05$, 差异有统计学意义。

$$\text{模型 } 2 = T \text{ 分期} \times 1.277 + Eo \times 2.768 + Bo \times 0.921 + LDH \times 1.449 \quad (2)$$

$$\text{模型 } 3 = -4.376 + Eo \times 4.627 + \text{Radscore} \times 0.971 \quad (3)$$

5. 模型预测效能分析

三个模型在训练集及验证集中的 ROC 曲线见图 3, AUC、敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值结果见表 3。Delong 检验结果显示, 在训练集和验证集中, 模型 1 的预测性能均高于模型 2 (AUC: 0.940 vs. 0.745, 0.952 vs. 0.608, P 值均 <0.001), 同时模型 3

的预测性能均高于模型 2 (AUC: 0.951 vs. 0.745, 0.948 vs. 0.608, P 值均 <0.001)。H-L 检验显示三个模型在训练和验证集中均具有较好的校正性能 (P 值均 >0.05)。临床决策曲线分析提示三个模型在评价鼻咽癌诱导化疗疗效时均有明确临床获益, 并且模型 3、模型 1 均优于模型 2 (图 4)。

讨 论

既往研究表明诱导化疗后肿瘤残留是鼻咽癌独立不良预后因素^[12,13]。本研究建立并验证了基于治疗前 T_2 WI 和 CE- T_1 WI 两个序列的影像组学模型, 对 184 例鼻咽癌患者诱导化疗疗效非侵入性预测的可行性。

本研究结果表明, 影像组学模型在区分化疗反应组和无反应组患者的整体诊断效能较好, 训练集及验证集的 AUC 分别为 0.940 和 0.952, 这与 Zhao 等^[9,11]的研究结果相仿。来自 T_2 WI 和 CE- T_1 WI 的组学特征在反映化疗敏感性中

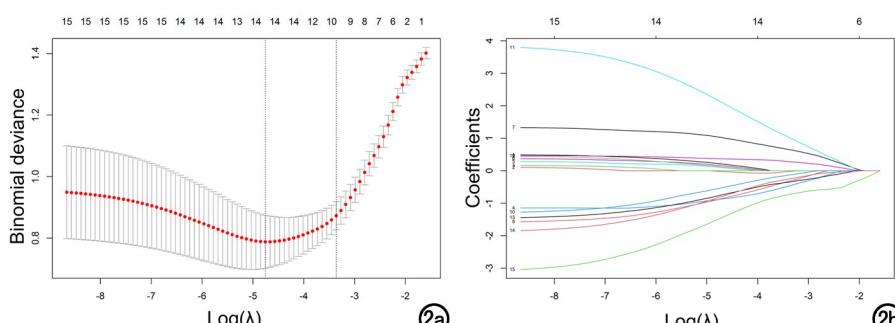


图 2 影像组学特征提取。a) LASSO 模型中的特征系数集, 垂直与虚线之间是十折交叉验证后选定的 λ 值; b) 在 λ 序列中选择最佳截断值处最终得到了 6 个组学特征。

表 2 训练集和验证集的反应组与无反应组患者的治疗前血液学指标比较

血液学指标	训练集				验证集			
	反应组 (n=71)	无反应组 (n=61)	χ^2 值	P 值	反应组 (n=31)	无反应组 (n=21)	χ^2 值	P 值
WBC			0.597	0.440			5.194	0.023*
$\geqslant 5.92 \times 10^9 / L$	42 (59.2%)	32 (52.5%)			23 (74.2%)	9 (42.9%)		
$< 5.92 \times 10^9 / L$	29 (40.8%)	29 (47.5%)			8 (25.8%)	12 (57.1%)		
Hb			0.922	0.337			0.026	0.873
$\geqslant 137 g/L$	42 (59.2%)	31 (50.8%)			20 (64.5%)	14 (66.7%)		
$< 137 g/L$	29 (40.8%)	30 (49.2%)			11 (35.5%)	7 (33.3%)		
GR			1.547	0.214			0.027	0.870
$\geqslant 3.34 \times 10^9 / L$	39 (54.9%)	40 (65.6%)			23 (74.2%)	16 (76.2%)		
$< 3.34 \times 10^9 / L$	32 (45.1%)	21 (34.4%)			8 (25.8%)	5 (23.8%)		
LYMP			6.698	0.010*			0.005	0.946
$\geqslant 1.93 \times 10^9 / L$	9 (12.7%)	19 (31.1%)			3 (9.7%)	3 (14.3%)		
$< 1.93 \times 10^9 / L$	62 (87.3%)	42 (68.9%)			28 (90.3%)	18 (85.7%)		
Eo			10.972	0.001*			0.000	1.000
$\geqslant 0.28 \times 10^9 / L$	1 (1.4%)	11 (18.0%)			2 (6.5%)	2 (9.5%)		
$< 0.28 \times 10^9 / L$	70 (98.6%)	50 (82.0%)			29 (93.5%)	19 (90.5%)		
PCT			0.469	0.493			5.369	0.020*
$\geqslant 205 \times 10^9 / L$	38 (53.5%)	29 (47.5%)			19 (61.3%)	6 (28.6%)		
$< 205 \times 10^9 / L$	33 (46.5%)	32 (52.5%)			12 (38.7%)	15 (71.4%)		
Bo			10.302	0.001*			0.000	1.000
$\geqslant 0.03 \times 10^9 / L$	15 (21.1%)	29 (47.5%)			5 (16.1%)	3 (14.3%)		
$< 0.03 \times 10^9 / L$	56 (78.9%)	32 (52.5%)			26 (83.9%)	18 (85.7%)		
MON			1.018	0.313			1.406	0.236
$\geqslant 0.36 \times 10^9 / L$	31 (43.7%)	32 (52.5%)			14 (45.2%)	13 (61.9%)		
$< 0.36 \times 10^9 / L$	40 (56.3%)	29 (47.5%)			17 (54.8%)	8 (38.1%)		
LDH			5.008	0.025*			0.000	1.000
$\geqslant 215 \times 10^9 / L$	4 (5.6%)	11 (18.0%)			2 (6.5%)	2 (9.5%)		
$< 215 \times 10^9 / L$	67 (94.4%)	50 (82.0%)			29 (93.5%)	19 (90.5%)		
Po			0.627	0.428			2.106	0.147
$\geqslant 4.08 \text{ mmol/L}$	43 (60.6%)	41 (67.2%)			10 (32.3%)	11 (52.4%)		
$< 4.08 \text{ mmol/L}$	28 (39.4%)	20 (32.8%)			21 (67.7%)	10 (47.6%)		
So			1.060	0.303			1.263	0.261
$\geqslant 141.5 \text{ mmol/L}$	27 (38.0%)	18 (29.5%)			12 (38.7%)	5 (23.8%)		
$< 141.5 \text{ mmol/L}$	44 (62.0%)	43 (70.5%)			19 (61.3%)	16 (76.2%)		
CH			0.366	0.545			0.718	0.397
$\geqslant 102.5 \text{ mmol/L}$	59 (83.1%)	53 (86.9%)			24 (77.4%)	19 (90.5%)		
$< 102.5 \text{ mmol/L}$	12 (16.9%)	8 (13.1%)			7 (22.6%)	2 (9.5%)		
Ca			3.127	0.077			7.464	0.006*
$\geqslant 2.21 \text{ mmol/L}$	56 (78.9%)	55 (90.2%)			17 (54.8%)	19 (90.5%)		
$< 2.21 \text{ mmol/L}$	15 (21.1%)	6 (9.8%)			14 (45.2%)	2 (9.5%)		
NLR			2.560	0.110			0.027	0.870
$\geqslant 2.849$	33 (46.5%)	20 (32.8%)			14 (45.2%)	9 (42.9%)		
< 2.849	38 (53.5%)	41 (67.2%)			17 (54.8%)	12 (57.1%)		
PLR			3.759	0.053			0.988	0.320
$\geqslant 96.710$	60 (84.5%)	43 (70.5%)			28 (90.3%)	16 (76.2%)		
< 96.710	11 (15.5%)	18 (29.5%)			3 (9.7%)	5 (23.8%)		
LMR			3.634	0.057			0.174	0.677
$\geqslant 5.026$	17 (23.9%)	24 (39.3%)			22 (71.0%)	16 (76.2%)		
< 5.026	54 (76.1%)	37 (60.7%)			9 (29.0%)	5 (23.8%)		

注: WBC 为白细胞; Hb 为血红蛋白; GR 为中性粒细胞; LYMP 为淋巴细胞; Eo 为嗜酸性粒细胞; PCT 为血小板; Bo 为嗜碱性粒细胞; MON 为单核细胞; LDH 为乳酸脱氢酶; Po 为钾; So 为钠; CH 为氯; Ca 为钙; NLR 为中性粒细胞-淋巴细胞比率; PLR 为血小板-淋巴细胞比率; LMR 为淋巴细胞-单核细胞比率; * 为 $P \leq 0.05$, 差异有统计学意义。

表 3 3 个模型在训练集及验证集预测鼻咽癌诱导化疗疗效的诊断效能

模型	AUC	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
训练集					
模型 1	0.940 (0.885~0.974)	0.831 (0.723~0.909)	0.918 (0.819~0.972)	0.922 (0.827~0.974)	0.824 (0.712~0.905)
模型 2	0.745 (0.662~0.817)	0.803 (0.691~0.887)	0.590 (0.456~0.714)	0.695 (0.583~0.792)	0.720 (0.575~0.837)
模型 3	0.951 (0.899~0.981)	0.831 (0.723~0.909)	0.869 (0.757~0.941)	0.881 (0.778~0.947)	0.815 (0.699~0.900)
验证集					
模型 1	0.952 (0.855~0.992)	0.742 (0.553~0.881)	0.952 (0.761~0.998)	0.958 (0.788~0.998)	0.714 (0.513~0.867)
模型 2	0.608 (0.462~0.740)	0.903 (0.742~0.979)	0.286 (0.112~0.521)	0.651 (0.490~0.789)	0.667 (0.299~0.925)
模型 3	0.948 (0.848~0.990)	0.774 (0.589~0.904)	0.952 (0.761~0.998)	0.960 (0.796~0.998)	0.741 (0.537~0.888)

注: 模型 1:CE-T₁WI+T₂WI 影像组学; 模型 2: 临床病理特征+治疗前血液学指标; 模型 3: 模型 1+模型 2。括号内数值为 95% 置信区间。

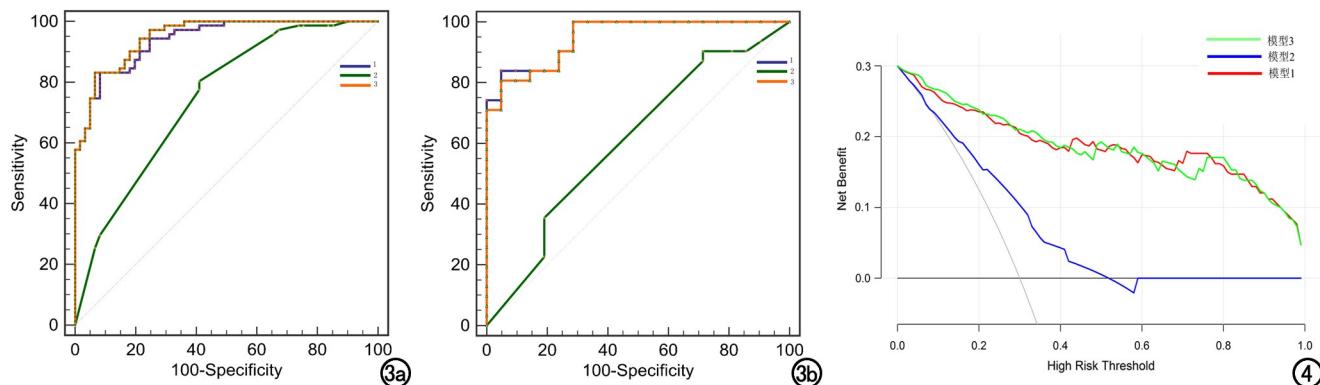


图 3 训练集及验证集 ROC 曲线。a)训练集三个模型的 AUC 分别为 0.940、0.745、0.951；b)验证集三个模型的 AUC 分别为 0.952、0.608、0.948。 图 4 临床决策曲线示基于治疗前 MRI 模型在评价鼻咽癌诱导化疗疗效时均有明确临床获益，并且模型 3、模型 1 均优于模型 2。

均有贡献。其中一阶特征包括： T_2 WI_original_Firstorder_Skewness 为偏度和 $CE-T_1$ WI_original_Firstorder_Kurtosis 为峰度。偏度是一种度量分布相对于其平均值的不对称性的指标。对称性更强的数据的偏度更接近于零。峰度是一种用于描述图像 ROI 中值分布的“峰值”程度的度量。峰度越高，表示分布的质量集中在分布的尾部，而不是平均值。本研究结果表明，诱导化疗后反应组具有较高的对称性和峰度值。纹理特征包括： $CE-T_1$ WI_original_GLSZM_High-GrayLevelZoneEmphasis 为高灰度级区域强调和 T_2 WI_original_GLDM_DependenceEntropy 为依赖熵。无反应组具有较高的高灰度级区域强调，这意味着图像中较高灰度值和大小区域的比例较大，而反应组具有较低的依赖熵，这表明编码图像值所需的信息量较低。形状特征包括 T_2 WI_original_Shape_Flatness 为平面度和 T_2 WI_original_Shape_Sphericity 为球形度。本研究结果表明，与反应组相比，无反应组的肿瘤区域的形状是非平坦的，更靠近球体。与影像组学模型相比，本研究建立的模型 2(临床病理特征+治疗前血液学指标)在区分化疗反应组和无反应组患者的整体诊断效能欠佳，训练集及验证集的 AUC 分别为 0.745 和 0.608。不同 T 分期的鼻咽癌具有明显不同的 MRI 特征^[20]，这种多样性是由晚期 T 分期特定结构的侵袭产生的，有可能影响肿瘤内整体异质性的评估^[21,22]。这可以解释如下：首先，TNM 分期系统并不代表肿瘤的潜在病理生理特征，因为它仅基于大体解剖信息；其次，本研究建立的影像组学模型中包括了 6 个组学特征，有效地识别了鼻咽癌的异质性特征，这已被证明对预后有重大影响。此外，模型 2 中纳入的嗜酸、碱性粒细胞及乳酸脱氢酶与肿瘤微环境和肿瘤免疫逃逸有关也被证实^[23,24]。

鼻咽癌患者对诱导化疗的反应可能不同，即使他

们处于同一分期，也可能是由于对药物不同的敏感性。在本研究中，纳入了 184 名患者，其中 102 名患者被确定为有反应，82 名患者为无反应。有反应组和无反应组分别占总患者的 55.4% 和 44.6%，这与其他类似研究的结果一致^[9,11,25,26]。利用本研究预测模型，医生能够对患者的治疗反应做出初步预测，并随后采取预防措施，以确保获得最佳的治疗效果。

模型不稳定性会导致模型的泛化能力下降，影响模型在未知数据上的预测效果，为解决这一问题，笔者事先采取了特征归一化处理、最大相关最小冗余和最小绝对收缩和选择算法两种方式进行特征筛选以及内部验证的方法，结果显示影像组学模型在验证集中的 AUC 为 0.952，并且 H-L 检验示在训练集和验证集中均具有较好的校正性能(P 值均 > 0.05)。但是，不足的是，笔者没有使用外部数据对模型进行验证，外部验证旨在评估模型在未见过的数据上的泛化能力和预测能力，可以提供对模型性能的更真实估计，通过外部验证，可以验证模型的鲁棒性和推广性。因此，将来笔者的研究目标是大样本、多中心外部验证以此提高模型的稳定性、泛化能力。

本研究的局限性：①样本量少，病例来源单一，需要大样本、多中心试验加以外部验证；②为回顾性研究，不可避免存在选择偏倚；③仅做了短期疗效评估，远期疗效尚待进一步评估。

总之，基于 MRI 影像组学可以预测鼻咽癌诱导化疗的疗效，对鼻咽癌放化疗方案的制定具有一定的指导价值。

参考文献：

- [1] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 1. 2018 [J]. J Natl Compr Canc

- Netw, 2018, 16(5):479-490.
- [3] Liu SL, Sun XS, Yan JJ, et al. Optimal cumulative cisplatin dose in nasopharyngeal carcinoma patients based on induction chemotherapy response[J]. Radiother Oncol, 2019, 137:83-94.
- [4] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2):563-577.
- [5] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4):441-446.
- [6] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12):749-762.
- [7] 王卓, 刘世莉, 丁伟, 等. 基于 CT 影像组学结合临床影像特征预测局部晚期鼻咽癌诱导化疗疗效[J]. 放射学实践, 2023, 38(1):20-26.
- [8] 谢彦, 朱文珍. 影像组学在鼻咽癌中的研究[J]. 放射学实践, 2021, 36(6):807-810.
- [9] Zhao L, Gong J, Xi Y, et al. MRI-based radiomics nomogram may predict the response to induction chemotherapy and survival in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur Radiol, 2020, 30(1):537-546.
- [10] Mao J, Fang J, Duan X, et al. Predictive value of pretreatment MRI texture analysis in patients with primary nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur Radiol, 2019, 29(8):4105-4113.
- [11] Wang G, He L, Yuan C, et al. Pretreatment MR imaging radiomics signatures for response prediction to induction chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur J Radiol, 2018, 98:100-106.
- [12] Peng H, Chen L, Zhang Y, et al. The tumour response to induction chemotherapy has prognostic value for long-term survival outcomes after intensity-modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. Sci Rep, 2016, 6:24835.
- [13] Liu LT, Tang LQ, Chen QY, et al. The prognostic value of plasma Epstein-Barr viral DNA and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 93(4):862-869.
- [14] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [15] Zwanenburg A, Vallieres M, Abdallah MA, et al. The image biomarker standardization initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping[J]. Radiology, 2020, 295(2):328-338.
- [16] Peng H, Long F, Ding C. Feature selection based on mutual information: criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy[J]. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, 2005, 27(8):1226-1238.
- [17] Sauerbrei W, Royston P, Binder H. Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building[J]. Stat Med, 2007, 26(30):5512-5528.
- [18] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach[J]. Biometrics, 1988, 44(3):837-845.
- [19] Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures[J]. Epidemiology, 2010, 21(1):128-138.
- [20] King AD. MR imaging of nasopharyngeal carcinoma[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2022, 30(1):19-33.
- [21] Marusyk A, Janiszewska M, Polyak K. Intratumor heterogeneity: the rosetta stone of therapy resistance[J]. Cancer Cell, 2020, 37(4):471-484.
- [22] Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(2):81-94.
- [23] Kato H, Whiteside TL. Expression of IL-10 and IL-10 receptors on peripheral blood lymphocytes and monocytes in human head and neck squamous cell carcinoma[J]. Tokai J Exp Clin Med, 2011, 36(4):144-151.
- [24] Borsetto D, Polesel J, Tirelli G, et al. Pretreatment high MCV as adverse prognostic marker in nonanemic patients with head and neck cancer[J]. Laryngoscope, 2021, 131(3):E836-E845.
- [25] Xi Y, Ge X, Ji H, et al. Prediction of response to induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma based on MRI radiomics and delta radiomics: A two-center retrospective study[J]. Front Oncol, 2022, 12:824509.
- [26] Yongfeng P, Chun J, Lei W, et al. The usefulness of pretreatment MR-based radiomics on early response of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncol Res, 2021, 28(6):605-613.

(收稿日期:2023-10-05 修回日期:2024-01-12)