

· 影像组学与人工智能专题 ·

CAD-RADS 在冠心病诊断中的应用:人工智能与人工方法的对照研究

杨阳,刁楠,黄增发,孙瑞红,王翔

【摘要】 目的:探讨基于冠状动脉 CT 血管成像(CCTA)的人工智能(AI)软件在检出冠状动脉病变及评估其 CAD-RADS 分级中的价值。**方法:**回顾性分析 2018 年 11 月—2020 年 12 月本院临床疑诊为冠心病且行 CCTA 和冠状动脉血管造影(ICA)检查的 175 例患者的病例资料。由 AI 软件及 3 位不同年资影像诊断医师基于 CCTA 图像分别进行 CAD-RADS 分级,以 ICA 为金标准,计算 AI 软件和不同年资医师对阻塞性冠脉病变(冠脉狭窄程度 $\geq 50\%$)的诊断效能。采用 Kappa 检验分别评价 AI 软件与高、中、低年资医师基于 CCTA 对冠脉病变 CAD-RADS 分级评估的一致性。**结果:**(1)AI 及高、中、低年资诊断医师评估冠脉狭窄 $\geq 50\%$ 的 AUC 值分别为 0.764、0.858、0.747 和 0.731。其中,在钙化积分 ≥ 400 组,相应的 AUC 值分别为 0.608、0.750、0.625 和 0.625;在钙化积分 < 400 组,相应的 AUC 值分别为 0.801、0.884、0.776 和 0.756。AI 软件及各年资医师 AUC 值的差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)AI 软件与高年资医师基于 CCTA 的 CAD-RADS 分级一致性良好(Kappa 值为 0.677, $P < 0.001$),与中、低年资医师的分级一致性中等(Kappa 值分别为 0.466 和 0.428; P 值均 < 0.001)。**结论:**AI 系统对冠脉狭窄 $\geq 50\%$ 具有良好的诊断效能,兼具时间效率。AI 软件基于 CCTA 的 CAD-RADS 分级与诊断医师之间具有良好的一致性,可在临床影像诊断工作中推广使用。

【关键词】 人工智能; 冠状动脉病变; CT 血管成像; 冠状动脉造影; 冠状动脉疾病影像报告与数据系统

【中图分类号】 R814.42; R543.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)04-0413-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.04.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Application of CAD-RADS in the diagnosis of coronary artery disease: a comparative study of artificial intelligence and manual method YANG Yang, DIAO Nan, HANG Zeng-fa, et al. Department of Radiology, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to explore the value of an artificial intelligence (AI) software in detecting and evaluating coronary disease using CAD-RADS based on coronary computed tomography angiography (CCTA). **Methods:** The data of 175 patients with suspected coronary artery disease who underwent CCTA and invasive coronary angiography (ICA) from November 2018 to December 2020 were retrospectively analyzed. CAD-RADS scores were produced by an AI software and 3 radiologists with different experiences (10, 3 and 5 years, respectively). The diagnostic performance for detecting obstructive coronary stenosis (OCS), defined as coronary stenosis degree $> 50\%$ was calculated using ICA as gold standard. The agreement of CAD-RADS scores between the AI software and the 3 radiologists was evaluated using Kappa test. **Results:** ① The AUCs for detection of OCS by the AI software and the three radiologists were 0.764, 0.858, 0.747 and 0.731, respectively; in patients with coronary artery calcium scoring (CACs) ≥ 400 , the corresponding AUCs were 0.608, 0.750, 0.625 and 0.625, respectively; and in patients with CACs < 400 , the corresponding AUCs were 0.801, 0.884, 0.776 and 0.756, respectively. Whether in all patients, CACs ≥ 400 patients or CACs < 400 patients, the differences of the AUCs among AI software and the 3 radiologists were not signifi-

作者单位: 430014 武汉,华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院影像科(杨阳,黄增发,孙瑞红,王翔); 430021 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科(刁楠)

作者简介: 杨阳(1987—),女,河南息县人,硕士,主治医师,主要从事胸部影像学诊断工作。

通讯作者: 王翔, E-mail: wangxiang385@aliyun.com

cant (all $P > 0.05$). ②The agreement of CAD-RADS scores were good between the AI software and the radiologist with 10 years of experience ($Kappa = 0.677, P < 0.001$), moderate between the AI software with the radiologist with 5 years or 3 years of experience ($Kappa$ value = 0.466 or 0.428, respectively; both $P < 0.001$). **Conclusion:** The diagnostic performance of AI software for detection of OCS is good and much less time consuming. The CAD-RADS scores determined by AI software had good consistency with assessment of radiologists. CAD-RADS based on AI software could be widely used in daily clinical work.

【Key words】 Artificial Intelligence; Coronary artery disease; Computed tomography angiography; Coronary angiography; Coronary artery disease reporting and data system

冠状动脉粥样硬化性心脏病是全球最常见的死亡原因,早期诊断对于减少并发症及改善预后至关重要^[1]。侵入性冠状动脉造影(invasive coronary angiography, ICA)是评估冠状动脉解剖结构及狭窄程度的金标准,但为有创检查且费用较高,且目前多种非侵入性检查能达到相似的诊断和预后评估准确性,因此非侵入性检查是更合适的一线检查方法^[2]。近年来随着 CT 技术的不断发展,临床多采用冠脉 CT 血管成像(CCTA)对冠心病进行筛查及心功能分析。因此,CCTA 报告评价内容及术语的标准化,成为迫切需要解决的问题。国际心血管 CT 协会于 2016 年提出了冠状动脉病变影像报告与数据系统(Coronary Artery Disease Reporting and Data System, CAD-RADS)^[3],指导临床医师结合 CCTA 表现和临床信息对患者的病变情况进行分级评估,并提出进一步的处理建议,适应于门诊、住院或者急诊中对怀疑或已知为冠心病患者的诊疗。CAD-RADS 的目的是通过对 CCTA 报告的标准化,改善影像诊断医师与内科医师的沟通,最终提高医疗质量。近年来,人工智能(artificial intelligence, AI)在冠状动脉病变性心脏病诊断中的作用日益增强^[4],CCTA 联合 AI 技术可以为目前冠状动脉病变性心脏病的筛查及诊断提供快速高效的方法。本研究旨在评估基于 AI 软件的 CCTA 后处理图像及其自动生成的 CAD-RADS 标准化报告在冠状动脉病变诊断中的应用价值,并评价 AI 软件与影像诊断医师基于 CCTA 的 CAD-RADS 分级评价是否具有良好一致性。

材料与方法

1. 临床资料

搜集 2018 年 11 月—2020 年 12 月我院 PACS 系统中有同期冠脉 CTA 及 ICA 检查资料且符合条件的 175 例冠心病患者的病例资料。其中,男 105 例,女 70 例;年龄 31~83 岁,平均(64.2±9.2)岁;身体质量指数为(24.1±2.7)kg/m²。冠脉狭窄程度≥50%者 154 例,<50%者 21 例。钙化积分<400 者 142 例,≥400

者 33 例。

纳入标准:①临床疑似冠心病患者,年龄大于 18 周岁;②扫描时心率低于 90 次/分,高心率患者在排除药物禁忌证后服用降心率药物(β 受体阻滞剂),将心率控制在 90 次/分以下。排除标准:①心律失常或心律不齐;②肾功能不全;③CTA 检查时无法配合屏气;④因钙化或运动伪影导致图像质量无法满足诊断要求;⑤既往行冠脉支架或搭桥术。

2. 检查方法

冠脉 CTA 检查前向患者告知检查过程及注意事项,询问过敏史,并行碘过敏实验,检查开始前反复对患者进行屏气训练。使用 Siemens Somatom Definition Flash 双源 CT 机,患者取仰卧位,扫描范围自气管隆突下至心脏膈面水平。行心脏 CT 平扫及增强扫描,采用回顾性心电门控扫描,扫描参数:100 kV, 280 mAs,层厚 0.75 mm,采用自动螺距技术(随患者心率自动调整),球管旋转一周时间 0.28 s。经前臂静脉注射非离子型对比剂碘普罗胺注射液(370 mg I/mL, Bayer Schering Pharma, Germany)60~70 mL 及生理盐水 30 mL,注射流率 5.0~5.5 mL/s,采用对比剂示踪技术,选择主动脉根部水平设置 ROI 监测 CT 值,触发阈值为 100 HU,延迟 8 s 后启动扫描。

3. 后处理方法

将原始图像传输至冠脉 CTA AI 分析软件(1150. 1150. 1151-rc3)。此 AI 软件系统自动对冠脉原始图像进行后处理,获得最大密度投影、曲面重组、容积再现及血管探针等后处理图像,自动评估病变程度并进行 CAD-RADS 分级。另外,由 3 位诊断医师(参考 AI 后处理图像)采用盲法对冠脉病变进行诊断、冠脉钙化积分(coronary artery calcium score, CACs)的评估和 CAD-RADS 分级。三位医师分别具有 10 年(医生 A)、5 年(医生 B)和 3 年(医生 C)诊断经验。冠脉狭窄程度的评估方法:测量每支狭窄冠脉最窄处管径(S),并以狭窄远端及近端管径平均值(M)作为正常管径,1-S/M 即为血管狭窄程度^[5]。参照 2014 年 SCCT 发布冠脉分段法^[5],共分为 18 个节段,排除管腔

直径 < 1.5 mm 的冠脉血管。CAD-RADS 分级标准^[3]: 0 级,冠脉无狭窄(狭窄程度 0%);1 级,冠脉轻微狭窄(狭窄程度 1%~24%);2 级,冠脉轻度狭窄(狭窄程度 25%~49%);3 级,冠脉中度狭窄(狭窄程度 50%~69%);4A 级,冠脉重度狭窄(狭窄程度 70%~99%);4B 级,冠脉重度狭窄(左主干狭窄程度>50%或 3 支血管狭窄程度均≥70%);5 级,冠脉闭塞(狭窄程度 100%)。根据 CACs,将患者分为重度钙化组(CACs≥400)和非重度钙化组(CACs<400)。

4. ICA 检查方法及图像分析

所有患者均于 CCTA 检查后 3 个月内完成 ICA 检查。使用 Siemens Artis Q Ceiling 医用血管造影机和 6F MP 导管,常规经桡动脉穿刺,标准投照体位,可根据实际情况增加投照体位,并采用电影模式记录不同投照体位的图像。由两位具有 5 年以上工作经验的心脏介入医师采用盲法(ICA 评估医师对 CCTA 报告结果不知情)对获取图像独立进行评估,意见不一致时经协商达成共识。亦采用 18 段冠脉分段法,选取狭窄部位相互垂直视图进行观察,采用管腔最狭窄处直径来评估冠脉狭窄程度,并参照 CAD-RADS 分级标准对冠脉血管病变进行分级。

5. 统计学方法

使用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析,采用 MedCacl 软件绘制 ROC 曲线。计数资料以例数(百分比)表示,计量资料以均数±标准差表示。以 ICA 为金标准,在全部样本、重度钙化组和非重度钙化组中分别比较 AI 诊断软件与各年资影像诊断医师对管腔狭窄程度≥50%的阻塞性冠脉狭窄(obstructive coronary stenosis, OCS)的诊断效能。采用 Kappa 检验分别评价 AI 诊断系统与 3 位影像诊断医师 CAD-RADS 分级的一致性。Kappa 值评价标准:

Kappa 值<0.40 为一致性差;0.40~0.59 为一致性中等;0.60~0.74 为一致性良好;0.75~1.00 为一致性高^[6]。

结 果

1. AI 软件及 3 位医师对 OCS 的诊断效能

基于 CCTA 图像,以 ICA 结果为金标准,AI 软件和 3 位放射诊断医师对 OCS 的诊断结果和效能指标值见表 1。在总样本中,AI 软件的敏感度略低于高、中年资医师,但高于低年资医师;特异度和 AUC 虽低于高年资医师,但高于中、低年资医师。在非重度钙化组,AI 软件与高、中、低年资医师各项诊断效能指标比较,趋势基本与总样本一致。而在冠脉严重钙化组,AI 软件的敏感度及特异度分别为 96.6%和 25.0%,低于各年资医师,AUC 值亦低于各年资医师。上述各组中 AI 软件与各年资医师 AUC 值间的差异均无统计学意义(P>0.05)。

2. AI 软件及影像医师 CAD-RADS 分级结果及一致性分析

AI 软件、3 位医师基于 CCTA 及 ICA 对冠状动脉病变的 CAD-RADS 分级结果见表 2。

表 2 ICA 及 AI 软件、放射医师基于 CCTA 的 CAD-RADS 分级结果 /例

诊断方法	0 级	1 级	2 级	3 级	4A 级	4B 级	5 级
CCTA							
AI 软件	1	4	23	61	65	9	12
医生 A	1	3	19	50	70	12	20
医生 B	2	1	21	62	64	16	9
医生 C	1	5	23	35	64	17	30
ICA	0	3	18	38	83	13	20

AI 软件的 CAD-RADS 分级分别与 3 位医师进行一致性分析,结果显示:与医师 A 的一致性好(Kappa=0.677,P<0.001),与医生 B 的一致性中等

表 1 AI 与放射诊断医师对 OCS 诊断效能对比

诊断方法	病例数				敏感度	特异度	PPV	NPV	AUC	<i>P</i> 值 [#]
	TP	FP	TN	FN						
总样本组										
AI 软件	140	8	13	14	90.9%	61.9%	94.6%	48.2%	0.764	—
医生 A	147	5	16	7	95.5%	76.2%	96.7%	69.6%	0.858	0.0781
医生 B	142	9	12	12	92.2%	57.1%	94.0%	50.0%	0.747	0.7573
医生 C	137	9	12	17	89.0%	57.1%	93.8%	41.4%	0.731	0.4484
非重度钙化组										
AI 软件	112	5	12	13	89.6%	70.6%	95.7%	48.0%	0.801	—
医生 A	118	3	14	7	94.4%	82.4%	97.5%	66.7%	0.884	0.1704
医生 B	113	6	11	12	90.4%	64.7%	95.0%	47.8%	0.776	0.6414
医生 C	108	6	11	17	86.4%	64.7%	94.7%	39.3%	0.756	0.4064
重度钙化组										
AI 软件	28	3	1	1	96.6%	25.0%	90.3%	50.0%	0.608	—
医生 A	29	2	2	0	100.0%	50.0%	93.6%	100.0%	0.750	0.2569
医生 B	29	3	1	0	100.0%	25.0%	90.6%	100.0%	0.625	0.9329
医生 C	29	3	1	0	100.0%	25.0%	90.6%	100.0%	0.625	0.3173

注:TP 为真阳性,FP 为假阳性,TN 为真阴性,FN 为假阴性。#P 值为 AI 软件分别与 3 位医师 AUC 的比较结果。

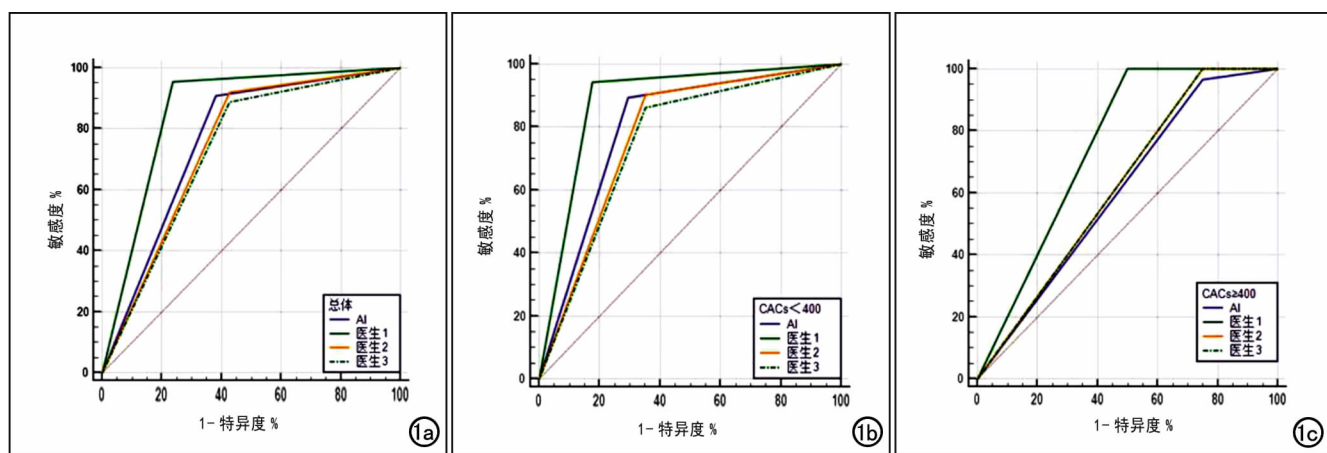


图 1 AI 诊断软件及高、中、低年资诊断医师评估阻塞性冠脉狭窄的 ROC 曲线。a) 总样本组(175 例), AUC 分别为 0.764、0.858、0.747 和 0.731; b) CACs<400 组(142 例), AUC 分别为 0.801、0.884、0.776 和 0.756; c) CACs $\geq$ 400 组(33 例), AUC 分别为 0.608、0.750、0.625 和 0.625。

(Kappa=0.466, $P<0.001$), 与医生 C 的一致性中等 (Kappa=0.428, $P<0.001$)。

讨 论

随着成像技术及后处理技术的飞速发展及革新, CCTA 在诊断冠心病中的地位及作用不断提高。人工智能的不断发展, 基于深度学习的 AI 软件系统结合 CCTA 也已开始应用于冠心病的诊断和预后预测^[7]。但需要指出, 随着 CCTA 在冠心病诊断中的广泛应用, 数量倍增的 CCTA 图像后处理及诊断分析也给影像诊断医师带来了前所未有的压力。研究表明 AI 系统可明显缩短图像后处理的时间, 仅需 10~30 s 即可完成, 并可即刻生成诊断报告, 而诊断医师图像后处理及书写报告的平均时间为 13.6~18.0 min^[8-9]。因此 AI 系统可显著提高 CCTA 图像的后处理及诊断的时间效率。在加快速度的同时, 对于 CCTA 图像诊断分析的准确性尤为重要。AI 系统如能兼顾时间与诊断效能, 就能够减轻放射医师的工作负荷, 并在一定程度上能缩短患者的诊断时间, 从而得到更快速的诊断和治疗。

本研究中, AI 软件与高年资医师基于 CCTA 图像的 CAD-RADS 分级一致性良好, 而与中、低级年资医师的分级一致性一般, 与此前本院的一项相关研究结果基本一致^[10]。其中对于 CAD-RADS 分级 ≥ 3 的阻塞性冠脉狭窄, AI 诊断系统的诊断性能良好, AUC 高于中、低年资诊断医师, 略低于高年资诊断医师。在严重钙化组 (CACs ≥ 400), AI 诊断系统的 AUC 减小, 低于各年资诊断医师。在非严重钙化组 (CACs<400), AI 诊断系统的 AUC 仍高于中、低年资诊断医师, 略低于高年资诊断医师, 但 AI 诊断系统的 AUC 在排除严重钙化后有所增高, 与高年资医师

之间 AUC 值的差距缩小。由此笔者认为重度钙化影响 AI 诊断系统对于阻塞性冠脉狭窄的诊断, 这与许丽雪等^[11]和 Tesche 等^[12]的研究结果一致。许丽雪等^[11]的研究结果显示随着钙化负荷的增加, 无论是基于深度学习算法的 AI 系统还是诊断医师的视觉评估, 虽然对冠脉狭窄的诊断敏感度增高, 但特异度减低, 对狭窄程度的诊断符合率减低; 其中, AI 软件对分支血管病变的诊断特异度降低更明显, 是造成 AI 软件对狭窄程度判断准确性减低的主要原因。

本研究中 AI 诊断软件诊断阻塞性冠脉狭窄的敏感度、特异度、PPV 和 NPV 与 Chen 等^[13]和 Xu 等^[14]的研究结果基本一致, 可见 AI 软件的诊断效能是稳定的。本研究中 AI 系统及诊断医师对于阻塞性冠脉狭窄的阴性预测值不高, 笔者认为这与纳入本研究的受试者中阻塞性冠脉狭窄的阳性率较高 (88%) 有关。AI 诊断软件对 OCS 产生误判的共有 22 例患者。其中, 4 例钙化积分 >400 , AI 对其中的 3 例 (3/4) 存在狭窄程度的高估, 1 例为低估; 8 例狭窄位于血管分叉处, 多位于左主干或第一对角分支叉处, 狭窄程度高估与低估均为 4 例; 5 例混合斑块导致的管腔闭塞及 1 例回旋支远段闭塞, AI 系统未识别; 余 4 例 AI 诊断系统能够识别狭窄节段, 但存在狭窄程度的低估, 这 4 例中 1 例 CCTA 显示局部肌桥形成, 前降支受压呈大于 50% 狭窄, ICA 未提示该狭窄, 1 例为两枚钙化斑块距离较近, 血管局部迂曲, ICA 提示该区大于 70% 狭窄, AI 诊断系统存在低估, 1 例为左主干分叉处非钙化斑块导致局限性大于 70% 狭窄, 紧邻前降支呈动脉瘤样扩张, AI 低估狭窄程度, 另 1 例无特殊, 狭窄程度有所低估。AI 诊断系统误判的血管类型与李浚利等^[15]的研究结果有类似之处, 对血管分叉处狭窄及闭塞节段管腔的识别应引起 AI 诊断系统研发者的关注, 在模

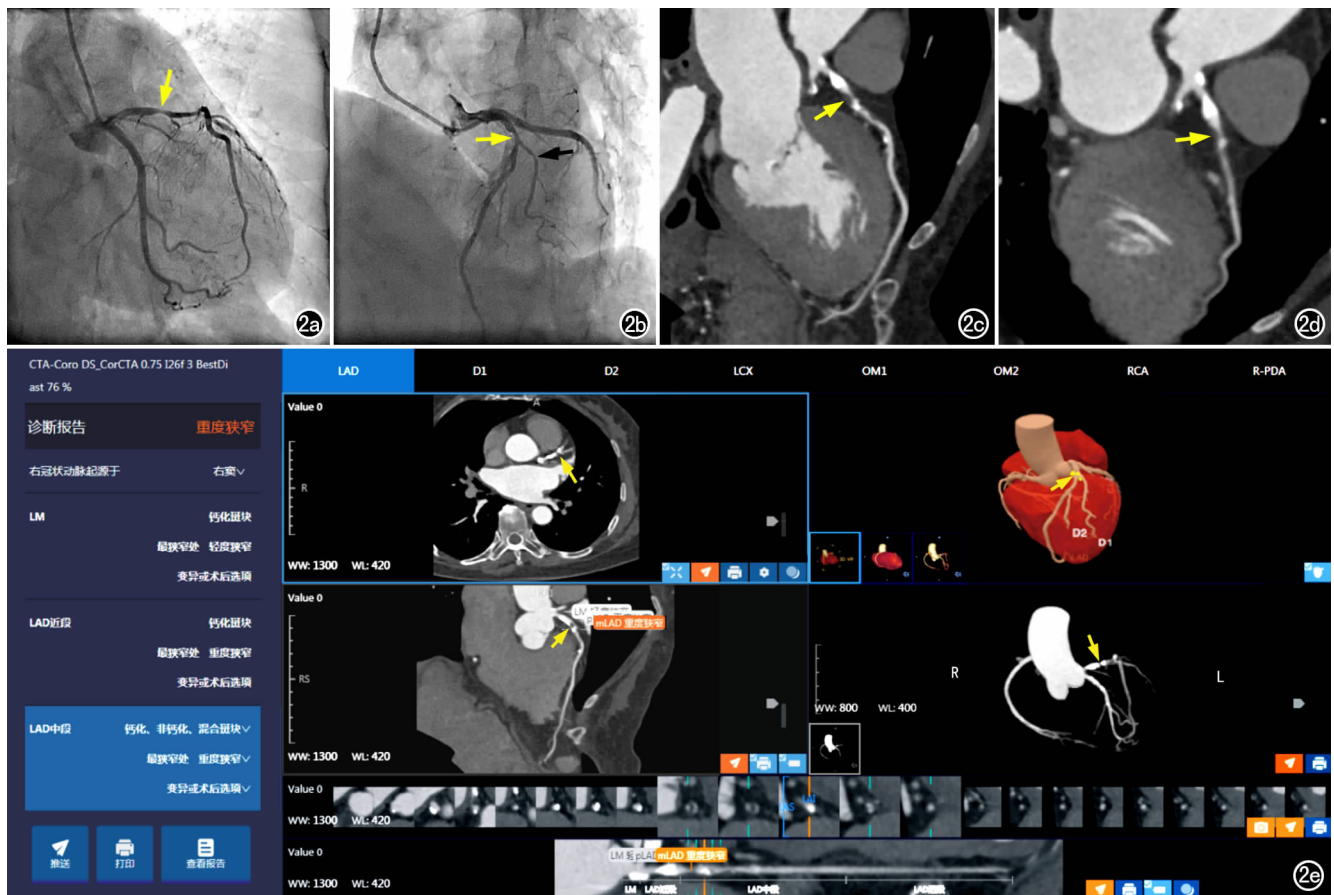


图2 患者,女,76岁,三位不同年资医生均准确判断冠脉狭窄程度,且评估为CAD-RADS 4A级,与ICA诊断结果一致。a)ICA右前斜位,左前降支近段可见局限性重度狭窄(黄箭);b)ICA左前斜位,左前降支近段可见局限性重度狭窄(黄箭),第1对角支可见局限性中度狭窄(黑箭);c)CCTA左前降支MPR图像,可见左前降支近段局限性重度狭窄(黄箭);d)CCTA第1对角支MPR图像,可见第1对角支局限性中度狭窄(黄箭);e)CCTA图像AI软件工作流程,AI软件可准确识别左前降支重度狭窄(黄箭),评估为CAD-RADS 4A级,与ICA的诊断结果一致。

型及训练数据上进行优化,以提高对阻塞性冠脉狭窄的诊断准确性。

综上所述,本研究中 AI 软件基于 CCTA 图像的 CAD-RADS 分级评价与高年资影像诊断医师之间具有良好的一致性,对于阻塞性冠脉狭窄的诊断效能良好,与诊断医师相当。目前,大型医院中负责冠脉后处理及报告书写的多为中、低年资医师,由高年资医师审核修改,因此我们可以初步推断 AI 系统不论从时间效率,还是诊断效能上均可胜任 CCTA 图像的后处理及诊断报告的输出,这与 Xu 等^[14]的研究结论也是一致的。但需注意,较为严重的冠脉钙化会显著影响 AI 软件对冠脉病变的诊断准确性,因此 AI 系统需要进一步优化,提高对严重钙化血管狭窄程度的识别能力。

本研究局限性在于该研究为回顾性研究,且因多数患者都是在 CCTA 诊断至少一条冠脉狭窄 $\geq 50\%$ 后,才会进行 ICA 检查,因此阻塞性冠脉狭窄患者的占比较高,可能造成样本的选择偏倚,特定疾病在人群

中的患病率是任何疾病检测诊断性能的重要因素。因此,尚需要在多样化及更大样本量人群中进行前瞻性研究,来评估 AI 诊断系统的诊断性能。对于 AI 自动化 CAD-RADS 报告的评价中,排除了 CAD-RADS 中对支架、桥血管及易损斑块的分类描述,因这几类病变在本研究中使用的 AI 系统中训练样本量仍不足,后期会增加此类病例用于机器深度学习和多中心验证,完善 AI 诊断系统的自动化 CAD-RADS 分级报告系统。

参考文献:

- [1] Mack M, Gopal A. Epidemiology, traditional and novel risk factors in coronary artery disease[J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(3): 323-332.
- [2] Balfour PC Jr, Gonzalez JA, Kramer CM. Non-invasive assessment of low- and intermediate-risk patients with chest pain[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2017, 27(3): 182-189.
- [3] Cury RC, Abbara S, Achenbach S, et al. CAD-RADS (TM) coronary artery disease-reporting and data system. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography.

- graphy (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI) [J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2016, 10(4):269-281.
- [4] Muscogiuri G, Chiesa M, Trotta M, et al. Performance of a deep learning algorithm for the evaluation of CAD-RADS classification with CCTA[J/OL]. Atherosclerosis, 2020, 294:e25-e32. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis. [2019. 12. 01]. Epub 2019 Dec 23.
- [5] Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2014, 8(5):342-358.
- [6] Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology[J]. Psychol Assess, 1994, 6(4):284-290.
- [7] 张湘敏, 吕梁, 刘兴利, 等. 人工智能在心脏影像诊断中的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2020, 43(2):192-196.
- [8] Liu K, Hsieh C, Zhuang N, et al. Current utilization of cardiac computed tomography in mainland China: a national survey[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2016, 10(1):76-81.
- [9] 黄增发, 王翔. 人工智能冠状动脉 CT 血管成像在冠心病诊断中的应用[J]. 放射学实践, 2018, 33(10):1017-1021.
- [10] 肖建伟, 张树桐, 谢元亮, 等. 基于深度学习的冠状动脉 CT 血管成像冠状动脉疾病报告与诊断系统的临床应用[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(20):3227-3230.
- [11] 许丽雪, 李芳, 罗南, 等. 钙化斑块对冠状动脉 CTA 诊断准确性的影响[J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28(10):741-745.
- [12] Tesche C, Otani K, de Cecco CN, et al. Influence of coronary calcium on diagnostic performance of machine learning CT-FFR: results from machine registry[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(3):760-770.
- [13] Chen M, Wang X, Hao G, et al. Diagnostic performance of deep learning-based vascular extraction and stenosis detection technique for coronary artery disease [J]. Br J Radiol, 2020, 93(1113):e20191028. [Epub 2020 Mar 25]. DOI: 10.1259/bjr.20191028.
- [14] Xu J, Chen L, Wu X, et al. Do plaque-related factors affect the diagnostic performance of an artificial intelligence coronary-assisted diagnosis system? Comparison with invasive coronary angiography[J]. Eur Radiol, 2022, 32(3):1866-1878.
- [15] 李浚丽, 黄益龙, 韩丹, 等. 冠状动脉 CT 血管成像中人工智能诊断冠心病的诊断[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(1):59-62.

(收稿日期: 2021-07-29 修回日期: 2021-12-22)

下期要目

兔肢体高压电烧伤后骨骼肌 MRI 特征

能谱 CT 虚拟平扫在儿童肝肿瘤中的应用价值

孤立性纤维瘤的影像表现及临床病理特征

促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的 CT 特征及鉴别诊断

经皮腔内介入治疗移植肾动脉狭窄的临床疗效

MRI 测量产前骨盆倾斜度与阴道分娩结局的关系

钝性腹外伤并下腔静脉塌陷征的 CT 征象及其临床价值

ADC 值与老年宫颈癌病理分型及病理分级的相关性

比较 MRI-DWI 单双指数模型术前预测肝细胞癌微血管侵犯的 Meta 分析

EOS 2D 与 3D 测量双下肢各参数可靠性和稳定性的对比研究

基于 ADC 和增强 MRI 的影像组学模型预测低级别胶质瘤 TERT 启动子突变状态

三维 CT 定量及定性参数与纯磨玻璃结节样肺腺癌

TOP2A、BASP1、FAM72 蛋白表达的相关性研究

MSCT 灌注参数与结直肠癌 GRHL3、SEMA6B 表达水平的相关性研究

· 影像组学与人工智能专题 ·

CT 影像组学特征预测非小细胞肺癌同步脑转移的价值

陈亮亮, 陈基明, 丁俊, 范海云, 周慧, 刘晨

【摘要】 目的:探讨 CT 影像组学特征预测非小细胞肺癌(NSCLC)同步脑转移的价值。**方法:**回顾性分析 2015 年 12 月—2020 年 12 月本院 110 例经穿刺活检或手术病理证实的 NSCLC 患者的临床和影像资料。根据头颅 MRI 平扫和增强扫描表现,将患者分为脑转移组 50 例和无脑转移组 60 例。采用完全随机的方法将所有患者按 7:3 的比例分为训练集(77 例)和验证集(33 例)。使用 ITK-SNAP 软件,分别在平扫、动脉期和静脉期图像上逐层手动勾画病灶的感兴趣区(ROI)并进行三维融合获得病灶的容积 ROI(VOI),然后导入 AK 软件中提取每个病灶的纹理特征。采用最小冗余最大相关(mRMR)和最小绝对值收敛和选择算子(LASSO)分别对平扫、动脉期、静脉期及多序列(平扫+动脉期+静脉期)的组学特征进行筛选用于脑转移的预测,采用 logistic 回归分析建立影像组学模型并计算每例患者的分值(rad-score),采用 100 次留 P 交叉验证法判定其可靠性。通过 logistic 回归分析将临床和影像资料中组间差异有统计学意义的变量建立常规模型,并与预测效能最高的影像组学模型联合建立综合诊断模型,并绘制其诺模图来分析预测概率。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价模型的预测能力,应用决策曲线分析(DCA)评估模型的临床应用价值。**结果:**平扫、动脉期、静脉期及多序列影像组学模型在训练组和验证组中预测脑转移的曲线下面积(AUC)分别为 0.82 和 0.83、0.78 和 0.77、0.79 和 0.82、0.84 和 0.84,以多序列组学模型的预测效能最高。常规模型、综合诊断模型在训练组和验证组中 AUC 分别为 0.68 和 0.76、0.86 和 0.88。综合诊断模型预测 NSCLC 患者同步脑转移的效能更高,明显优于常规模型($P=0.004$),多序列 rad-score 为独立因子($OR=2.4, P<0.001$)。DCA 显示风险阈值为 18%~82%时,综合诊断模型和多序列影像组学模型的净收益均高于常规模型。**结论:**影像组学模型的预测效能均高于常规模型,综合诊断模型明显优于常规模型,影像组学有望成为一种全新的生物学指标帮助临床预测同步脑转移的风险。

【关键词】 肺肿瘤; 非小细胞肺癌; 脑转移; 体层摄影术, X 线计算机; 影像组学

【中图分类号】 R814.42; R734.2; R739.41 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2022)04-0419-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.04.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of CT-based radiomics features in predicting synchronous brain metastases from non-small cell lung cancer CHEN Liang-liang, CHEN Ji-ming, DING Jun, et al. Medical Imaging Central, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Anhui 241001, China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of CT-based radiomics features in predicting synchronous brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Clinical and imaging data of 110 patients with pathologically confirmed NSCLC through puncture biopsy or surgical pathology in our hospital from December 2015 to December 2020 were retrospectively analyzed. According to the results of head MRI plain scan and enhanced, 50 patients were divided into synchronous brain metastasis group and 60 patients without brain metastasis group, and the patients were divided into training group ($n=77$) and verification group ($n=33$) according to a ratio of 7:3 by completely random method. ITK-SNAP software was used to manually draw the ROIs in each lesion layer by layer on plain scan, arterial phase and venous phase images and 3D fusion was performed to obtain the volume ROI (VOI), then import AK software to extract the texture features of each lesion. The features of plain scan, arterial phase, venous phase and multi-sequences (plain scan + arterial phase + venous

作者单位: 241001 安徽, 皖南医学院弋矶山医院影像中心

作者简介: 陈亮亮(1993-), 男, 安徽芜湖人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事胸部影像学研究工作。

通讯作者: 陈基明, E-mail: yjsyycjm@126.com

phase) were selected by minimum redundancy maximum correlation (mRMR) and minimum absolute value convergence and selection operator (LASSO) to predict brain metastasis, the radiomics model was established by logistic regression analysis, and the radiomics score (rad-score) of each case was calculated, and the reliability of the model is determined through leave-pgroups-out cross validation by 100 times. Through logistic regression analysis, the variables with statistically significant differences between groups in clinical and imaging data were established into a conventional model, and combined with the most effective radiomics model to establish a synthetic diagnostic model, and then nomography was drawn for evaluation the predictive rate of the model. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive ability of the model, and decision curve analysis (DCA) was applied to evaluate the clinical application value of the model. **Results:** The area under curve (AUC) of plain scan, arterial phase, venous phase and combined-sequences radiomics model in the training group and verification group were 0.82 and 0.83, 0.78 and 0.77, 0.79 and 0.82, 0.84 and 0.84 respectively, and combined sequence model had the highest predictive efficiency. The AUC of the conventional model and synthetic diagnostic model in training group and validation group were 0.68 and 0.76, 0.86 and 0.88. The synthetic diagnostic model was relatively effective in predicting synchronous brain metastasis in NSCLC patients, which was significantly better than the conventional model ($P=0.004$), and the multi-sequences rad-score is an independent factor ($OR=2.4, P<0.001$). DCA showed that when the risk threshold was 18%~82%, the net benefit of the synthetic diagnostic model and multi-sequences radiomics model was higher than that of conventional model. **Conclusion:** The prediction efficiency of all radiomics model were higher than conventional models, and the synthetic diagnostic model was significantly better than the conventional model. The radiomics is expected to become a new biological indicator to help clinically predict the risk of synchronous brain metastases.

【Key words】 Pulmonary neoplasm; Non-small cell lung cancer; Brain metastases; Tomography, X-ray computed; Radiomics

肺癌不仅在中国,在全世界也是死亡率最高的恶性肿瘤,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的 85%^[1-2]。脑是肺癌常见的转移部位之一,发生脑转移的肺癌患者预后通常较差,平均自然生存时间仅 1~2 个月^[3]。30%~50%的 NSCLC 患者最终会发生脑转移^[4],约有 10%的 NSCLC 患者在确诊时已经发生脑转移^[2],部分发生脑转移的患者因无明显相关症状、未能及时进行检查而错过了最佳治疗时机,因此早期诊断和预测脑转移对肺癌患者治疗方案的选择和预后至关重要^[3-4]。影像组学分析通过高通量地提取影像信息并将其转化为深层次的特征信息,而实现对病变的量化研究^[5-6]。目前,影像组学已在直肠癌肝转移的评价、NSCLC 异质性分析、头颈部淋巴结性质的鉴别和肺腺癌远处转移的预测等方面取得了一些重要进展^[7-10]。既往对 NSCLC 脑转移的研究中,多是从临床表现、实验室检查和病理结果的角度进行分析和探讨^[11-14],与 NSCLC 脑转移有关的潜在危险因素如组织类型、肿瘤分级和淋巴结转移情况等多来源于有创检查或术后组织病理检查,鲜见基于 CT 特征及 CT 影像组学分析来预测肺癌脑转移的研究^[10],本研究通过纳入临床、影像学及纹理特征等多

种参数来建立综合诊断模型,旨在探讨 CT 影像组学预测 NSCLC 患者同步脑转移的价值。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性分析 2015 年 12 月—2020 年 12 月本院 110 例经头颅 MRI 平扫和增强检查明确是否为 NSCLC 同步脑转移患者的完整病例资料。纳入标准:①病理明确诊断为 NSCLC;②术前行 CT 平扫及增强扫描,CT 检查与穿刺活检或手术间隔时间 ≤ 2 周;③ CT 检查前未进行过肿瘤相关治疗。排除标准:①图像资料不全或质量不佳影响诊断;②有其它恶性肿瘤病史或怀疑有脑内其它类型的肿瘤;③不易明确肿瘤边界使得 ROI 勾画困难或因钙化、空洞等导致无法准确测量肿瘤密度者。根据头颅 MRI 检查结果,将 NSCLC 患者分为脑转移组(50 例)和非脑转移组(60 例)。使用完全随机方法将患者按 7:3 的比例分为训练集 77 例(包括转移组 35 例、非转移组 42 例)和验证集 33 例(包括转移组 15 例、非转移组 18 例)。

2. 检查方法

使用 Philips Brilliance 64 排 CT 机行平扫及增强

扫描,患者取仰卧位,扫描参数:120 kV,220 mA,层厚 5.0 mm,层间距 5.0 mm,视野 30 cm×30 cm。对比剂使用碘化醇(300 mg I/mL),剂量 1.5 mL/kg,注射速率 2.5 mL/s,在对比剂注射后 25 和 40~65 s 分别行动脉期和静脉期增强扫描。

3. 图像分析

由 2 位放射科医师(分别具有 5 和 10 年工作经验)在 PACS 系统共同阅片,观察 NSCLC 原发灶的部位、大小、形态、边界、密度及强化特点等,意见不一致时经协商达成一致意见。在 CT 肺窗图像上测量肿瘤的径线,记录其最大径;在纵隔窗图像上确定肿瘤强化最明显处,分别在平扫、动脉期和静脉期图像上在此处勾画感兴趣区,并尽量避开肿瘤内出血、坏死区及钙化,所有 ROI 的形状、大小相同,测量肿瘤的 CT 值每个病灶测量 3 次,取其平均值,并计算动脉期和静脉期图像上肿瘤的强化率(enhanced ratio,ER)。

4. 特征提取、筛选及影像组学模型的建立

将所有患者的 CT 平扫、动脉期和静脉期图像从 PACS 系统以 DICOM 格式导入 ITK-SNP 3.6.0 软件,由 2 位放射科医师分别在各期纵隔窗图像上沿肿瘤边缘手动逐层勾画 ROI,并融合成三维容积感兴趣区(图 1),再导入 AK 软件(GE Healthcare Analysis Kit,3.2.0 版)提取病灶的纹理特征(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、灰度依赖矩阵特征)并进行变换(拉普拉斯-高斯滤波、小波分析及局部二值模式变换),获得所有患者的平扫、动脉期、静脉期和多序列(平扫+动脉期+静脉期)纹理特征。一周后由高年资医师随机抽取 30 例患者的图像,重复上述步骤,提取病灶在 3 期图像上的纹理特征,以进行可重复性检验。删除组内相关系数(intraclass correlation coefficient,ICC)<0.75 的特征,然后采用最小冗余最大相关(max-relevance and min-redundan-

cy,mRMR)以及最小绝对值收敛和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator method, LASSO)回归分析对训练集各期(包括平扫、动脉期、静脉期及 3 期联合序列)剩余的纹理特征分别进行降维,筛选出最佳特征子集,构建基于各单期和 3 期联合的影像组学模型,再按照特征权重分别计算影像组学分值(rad-score),并将最终获得各期影像组学模型在相应验证集中分别进行验证(图 2)。

5. 统计分析

统计分析使用 SPSS 24.0、R 4.0.4 和 MedCalc 19.0.2 软件。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性检验,符合正态分布的数据以均数±标准差来表示,并采用独立样本 t 检验进行组间比较;计数资料以频数表示,并采用 χ^2 检验或 Fisher 检验进行组间比较。采用 ICC 评价两位医师间和高年资医师两次提取纹理特征的一致性。利用 mRMR 法筛选纹理特征,然后采用 LASSO 回归进一步筛选纹理特征并构建影像组学标签,根据特征权重计算每个患者的得分。所有预测模型的建立均采用单因素和多因素 logistic 回归分析,并使用方差膨胀因子(variance inflation factor,VIF)进行共线性检查。绘制校准曲线来评价模型的拟合优度,并采用 Hosmer-Lemeshow 检验评价校准曲线的一致性,计算受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线下面积(area under curve,AUC)来评价模型的预测效能。多个模型间 AUC 的比较采用 DeLong 检验,通过决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)评价各模型的临床收益。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 训练组和验证组的临床和 CT 特征

训练集和验证集中转移组和非转移组患者临床和 CT 特征的比较结果见表 1。在训练集和验证集中,转

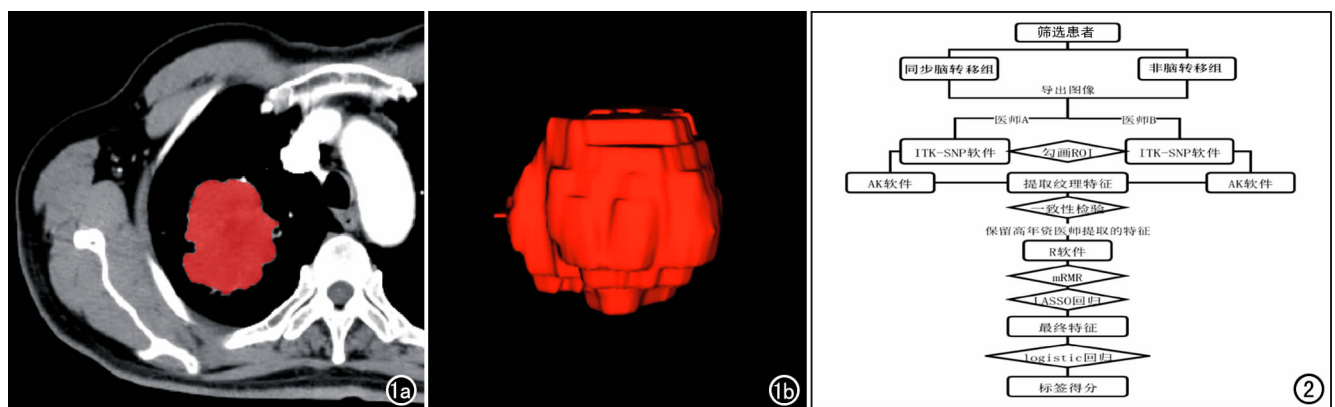


图 1 肺癌病灶容积 ROI 的获取方法。a)CT 动脉期图像,沿肿瘤边缘勾画 ROI(红色区域);b)肿瘤所有层面的 ROI 融合后形成三维图像。图 2 影像组学分析流程图。

表 1 训练集和验证集中转移组和非转移组患者临床和 CT 特征的比较

指标	训练集(n=77)		t/χ^2 值	P 值	验证集(n=33)		t/χ^2 值	P 值
	转移组	非转移组			转移组	非转移组		
性别比(男/女)	21/14	29/13	0.686	0.407	8/7	15/13	3.487	0.062
年龄/岁	61±9	61±8	0.125	0.901	61±9	62±9	-0.335	0.740
肿瘤长径/cm	4.2±2.0	3.9±1.4	0.783	0.436	3.7±1.4	3.9±1.7	-0.501	0.620
生长部位/例			0.045	0.833		3.9±1.8	1.630	0.202
周围型	20	25			5	10		
中央型	15	17			10	8		
肿瘤密度/例			4.683	0.030			3.915	0.048
均匀	22	16			11	7		
不均匀	13	26			4	11		
边界/例			0.010	0.922			1.340	0.247
清晰	27	32			7	12		
模糊	8	10			8	6		
分叶征/例			0.054	0.816			0.196	0.658
有	32	39			14	16		
无	3	3			1	2		
毛刺征/例			5.091	0.024			5.241	0.022
有	24	19			11	6		
无	11	23			4	12		
胸膜凹陷征/例			0.251	0.616			3.478	0.062
有	18	24			9	6		
无	17	18			6	13		
平扫 CT 值/HU	36.4±7.7	37.1±9.5	-0.361	0.719	36.9±8.5	37.9±12.7	-0.267	0.792
动脉期 CT 值/HU	52.2±10.7	54.3±15.3	-0.687	0.494	56.3±14.7	53.4±18.1	0.484	0.632
静脉期 CT 值/HU	65.7±13.9	63.4±15.0	0.687	0.494	61.9±9.4	62.4±17.1	-0.092	0.927
动脉期 ER	0.48±0.39	0.51±0.41	-0.337	0.737	0.60±0.58	0.45±0.29	0.962	0.343
静脉期 ER	0.89±0.61	0.80±0.58	0.658	0.512	0.75±0.37	0.74±0.54	0.055	0.957
强化方式/例			0.419	0.517			0.509	0.475
均匀	5	4			5	4		
不均	30	38			10	14		
CT-T 分期/例			0.037	0.847			0.061	0.805
T1~T2	26	33			12	15		
T3~T4	9	10			3	3		

移组与非转移组之间性别、年龄、肿瘤长径、生长部位、边界、分叶征、胸膜凹陷征、平扫及增强 CT 值、肿瘤强化程度及方式、CT-T 分期的差异均无统计学意义($P>0.05$);转移组与非转移组之间肿瘤密度和毛刺征出现率的差异均有统计学意义($P<0.05$)。

经共线性检查,将 $P<0.05$ 的变量纳入多因素 logistic 回归分析,获得回归方程作为常规预测模型,结果显示毛刺是该模型的独立预测因子[比值比(odds ratio,OR)=2.7, $P=0.040$]。

2. 影像组学特征提取的一致性

2 位医师提取的各项纹理特征之间的一致性为 0.786~0.978;高年资医师两次提取特征的一致性为 0.803~0.986。

3. 纹理特征提取及影像组学模型建立

AK 软件自平扫、动脉期和静脉期图像上各提取了 1316 个纹理特征,3 个序列共提取 3948 个纹理特征,经 mRMR 去除冗余特征和 LASSO 回归降维后(图 3、4),平扫、动脉期、静脉期及三期联合(多序列)获得的对脑转移预测价值较大的纹理特征数分别为 9、10、9 和 9 个,分别建立影像组学模型,并根据公式计算出每例患者的 rad-score,结果见表 2。100 次留 P 交叉验证保证各模型均具有很好的稳定性。

4. 建立综合诊断模型

将常规预测模型中的变量和多序列影像组学模型的 rad-score 纳入 logistic 回归分析建立综合诊断模型并绘制其诺模图(图 5),logistic 回归分析显示多序列组学模型的 rad-score 为预测 NSCLC 患者同步脑转移的独立因子($OR=2.4,P<0.001$)。

表 2 训练集和验证集中转移组和非转移组患者 rad-score 值

模型类型	训练集		验证集	
	转移组	非转移组	转移组	非转移组
平扫	0.67±1.67	-1.04±1.15	0.27±1.78	-1.69±1.80
动脉期	0.18±0.87	-0.59±0.68	-0.01±0.66	-0.95±1.06
静脉期	0.60±1.52	-1.07±1.34	0.41±0.84	-0.69±1.12
多序列	0.96±1.70	-1.01±1.33	0.83±1.48	-1.10±1.38

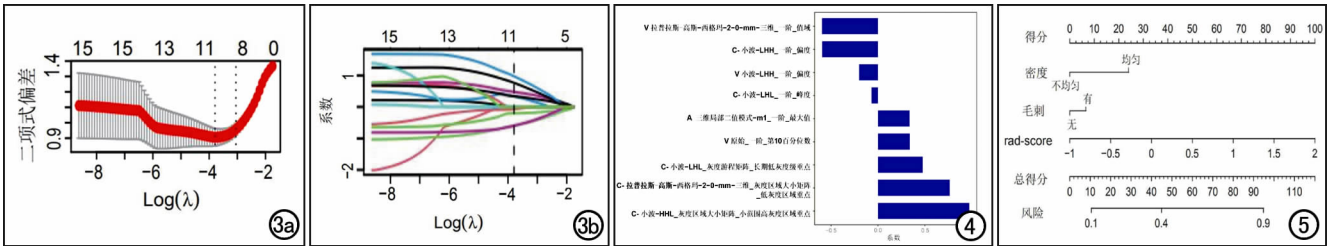


图 3 多序列 LASSO 回归选择鉴别 NSCLC 同步脑转移及非转移的特征。a) 左、右两条虚线分别表示最佳 λ 取值时 $\log(\lambda)$ 对应的偏差值和最佳 λ 对数函数值, 顶端坐标为对应特征数; b) 调整 λ 取值时 LASSO 筛选的非零系数特征图, 虚线下方即为最佳 λ 值, 上方为所筛特征数, 此时共筛选出 9 个非零特征。图 4 多序列影像组学模型中纳入的各项纹理特征及其权重。C 表示平扫, A 表示动脉期, V 表示静脉期。图 5 综合诊断模型的诺模图。各变量得分相加为总得分, 根据总得分取值可获得患者发生脑转移的风险概率。

5. 各模型的效能分析

各模型在训练集和验证集中预测脑转移的 ROC 曲线分析结果见表 3~4 和图 6。综合诊断模型在训练集和验证集中的预测效能最高 (AUC 分别为 0.86、0.88), 多序列影像组学模型在训练集和验证集中的预测效能高于各单一序列。

DeLong 检验结果显示单一和多序列组学模型之间 AUC 的差异无统计学意义 (平扫 vs. 动脉期: $Z=0.528, P=0.597$; 平扫 vs. 静脉期: $Z=0.322, P=0.747$; 平扫 vs. 多序列: $Z=0.332, P=0.740$; 动脉期 vs. 静脉期: $Z=0.211, P=0.833$; 动脉期 vs. 序列: $Z=1.055, P=0.292$; 静脉期 vs. 多序列: $Z=0.924, P=0.355$), 多序列组学模型与常规模型之间 AUC 的差异无统计学意义 ($Z=1.960, P=0.051$)。综合诊断模型与多序列影像组学模型之间 AUC 的差异无统计学意义 ($Z=0.297, P=0.767$), 与常规模型 AUC 的差异有统计学意义 ($Z=2.843, P=0.004$)。

Hosmer-Lemeshow 检验结果见图 7。综合诊断模型在训练集和验证集中的拟合效果均较好 (χ^2 值分别为 11.538 和 5.611, P 值分别为 0.173 和 0.691)。

DCA 显示综合诊断模型和多序列影像组学模型的净收益均优于常规模型, 综合诊断模型略优于多序列影像组学模型 (图 8)。

讨论

本研究通过纳入临床、影像学特征及纹理特征等多个变量, 尝试从不同层面建立 NSCLC 同步脑转移预测模型, 结果显示训练集和验证集中肿瘤密度、毛刺与 NSCLC 患者同步脑转移密切相关。毛刺是肺癌细胞浸润邻近正常的肺组织所致, 是恶性肿瘤边缘侵袭性的重要表现, 作为肺癌常见影像征象, 转移组与非转移组之间毛刺征出现率的差异可能与本研究中非脑转移组患者多处于肺癌发病早期有关, 需要进一步积累样本量深入分析两者间的相关性。肿瘤密度体现了肿瘤组织内的血氧供应, 同步脑转移组中肿瘤密度相对均匀, 可能表示肺癌细胞相对活跃, 进而促进脑转移的发生。已有研究发现 T 分期与 NSCLC 脑转移密切相关, 肿瘤大小及 T 分期反映原发肿瘤的生长范围和大小, 肿瘤越大, 分期越晚, 则越有可能发生远处转移^[11-13]。但本研究表明肿瘤长径及 T 分期在训练组

表 3 各诊断模型在训练集中的 ROC 曲线分析结果

模型类型	AUC(95%CI)	符合率(95%CI)	特异度	敏感度	阳性预测值	阴性预测值
平扫	0.82(0.72~0.91)	0.78(0.67~0.86)	0.71	0.86	0.71	0.86
动脉期	0.78(0.69~0.89)	0.78(0.67~0.86)	0.86	0.69	0.80	0.77
静脉期	0.79(0.69~0.90)	0.78(0.67~0.86)	0.93	0.60	0.88	0.74
多序列	0.84(0.74~0.94)	0.82(0.72~0.89)	0.86	0.77	0.82	0.82
常规模型	0.68(0.57~0.80)	0.66(0.55~0.76)	0.83	0.46	0.70	0.65
综合诊断模型	0.86(0.77~0.95)	0.83(0.73~0.90)	0.86	0.80	0.82	0.84

表 4 各诊断模型在验证集中的 ROC 曲线分析结果

模型类型	AUC(95%CI)	符合率(95%CI)	特异度	敏感度	阳性预测值	阴性预测值
平扫	0.83(0.68~0.98)	0.82(0.65~0.92)	0.93	0.67	0.91	0.77
动脉期	0.77(0.61~0.93)	0.72(0.56~0.85)	0.56	0.93	0.64	0.91
静脉期	0.82(0.68~0.97)	0.79(0.62~0.90)	0.94	0.60	0.90	0.74
多序列	0.84(0.71~0.98)	0.79(0.63~0.90)	0.72	0.87	0.72	0.87
常规模型	0.76(0.61~0.92)	0.70(0.52~0.83)	0.67	0.73	0.65	0.75
综合诊断模型	0.88(0.76~1.00)	0.88(0.72~0.96)	0.89	0.87	0.87	0.89

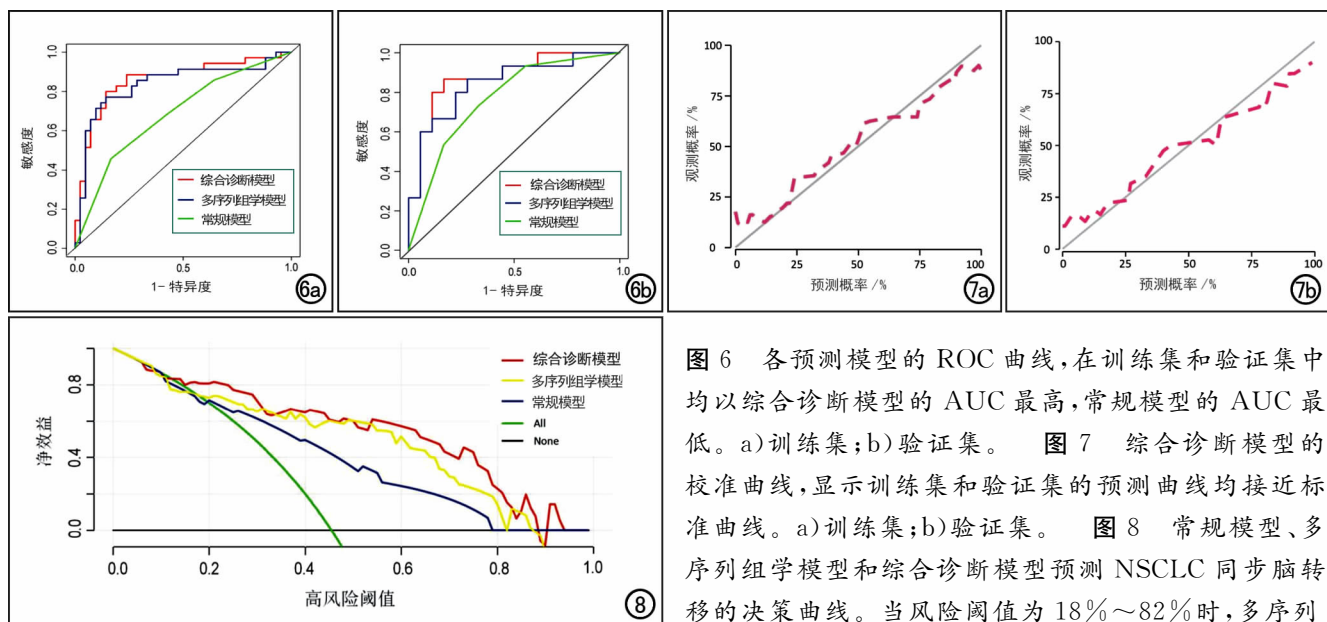


图 6 各预测模型的 ROC 曲线,在训练集和验证集中均以综合诊断模型的 AUC 最高,常规模型的 AUC 最低。a)训练集;b)验证集。图 7 综合诊断模型的校准曲线,显示训练集和验证集的预测曲线均接近标准曲线。a)训练集;b)验证集。图 8 常规模型、多序列组学模型和综合诊断模型预测 NSCLC 同步脑转移的决策曲线。当风险阈值为 18%~82%时,多序列

组学模型和综合诊断模型预测 NSCLC 同步脑转移的净收益均优于常规模型。All 表示所有同步脑转移患者, None 表示所有非转移患者。

和验证组间差异均无统计学意义。Wang 等^[14]的研究结果也未显示 T 分期是 NSCLC 脑转移的风险因素,这可能与样本量不同有关。同时,本研究结果显示反映肿瘤供血情况的强化程度及方式与 NSCLC 同步脑转移无显著相关性。本研究中常规模型预测 NSCLS 患者同步脑转移的效能相对较低(AUC 为 0.68),虽然影像特征的评判存在主观性和一定的测量误差,但一定程度上可以提示临床进行更全面的检查和干预。

常规模型中的变量难以全面反映发生脑转移的 NSCLS 的生物学特征,而影像组学特征可揭示 ROI 内像素灰度值的分布模式及变化规律,能更客观地反映肿瘤的异质性^[8,15],获得肿瘤发展及预后信息。Coroller 等^[10]研究提示影像组学特征与早期肺腺癌患者发生远处转移具有显著相关性。本研究基于三维图像提取肺癌病灶的影像组学特征,并对不同 CT 扫描序列建立的影像组学模型预测 NSCLS 患者同步脑转移的效能进行分析,结果显示基于平扫的组学模型预测效能高于动脉期和静脉期。理论上,包括肿瘤病灶微血管生成和血流灌注情况异质性信息的动脉期及静脉期图像较主要反映肿瘤密度非均匀性的平扫序列可以提取更多有价值的影像组学特征,构建更有价值的模型,但本研究结果与上述理论分析的结果存在差异,其原因和好机制尚需进一步研究。

本研究结果显示多序列组学模型的预测效能(AUC 为 0.84)高于单一序列,多序列共筛选出 9 个组学特征,其中 6 个特征属于一阶特征(即直方图特征),能通过统计图像中所有像素不同灰度值出现的频

率,获取病变内部的异质性,具有简单、易获取和可重复性高等特点^[16-17],是目前应用最广的组学特征之一。本研究结果说明脑转移组中肺癌病灶的内部信息较非转移组发生了明显改变。多序列影像组学模型中的 5 个纹理特征经过小波变换,包括权重系数最高的特征。小波变换是目前最常用的纹理分析方法之一,经小波变换后的特征优于其它特征^[18],它能增强图像的层次感,提供肿瘤内部特征信息和边缘轮廓特征信息,反映肿瘤生长特征和预后信息^[19]。由于 NSCLS 患者同步脑转移生物学机制的复杂性,为更全面准确地预测 NSCLS 患者发生同步脑转移的风险,我们将临床、影像学特征与多序列组学模型的 rad-score 联合建立综合诊断模型,结果显示,临床资料和影像学特征的加入并未明显提高综合诊断模型的预测效能及临床净收益,多序列组学模型的 rad-score 为预测 NSCLC 患者同步脑转移的独立因子,影像组学有望成为一种全新的生物学指标帮助临床预测同步脑转移的风险。

本研究存在一定的局限性:①本研究为回顾性研究,可能存在一定的选择偏倚,尚需多中心研究验证预测模型的价值;②病例数相对较少,且由于临床资料有限,未能将更多与 NSCLC 患者脑转移有关的变量纳入常规模型;③手动勾画 ROI 和影像特征的评判受个人主观因素的影响,且因呼吸运动的影响,各期图像间很难完全匹配。

总之,影像组学模型及基于临床、影像学特征及纹理特征建立的综合诊断模型均具有很高的预测 NSCLC 患者同步脑转移的价值,影像组学有望成为一

种全新的生物学指标帮助临床预测肺癌患者发生同步脑转移的风险。

参考文献:

- [1] Bade BC, Cruz CSD. Lung cancer 2020: Epidemiology, Etiology and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24.
- [2] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [3] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(1): 1-12.
- [4] Smith DR, Bian YD, Wu CC, et al. Natural history, clinical course and predictors of interval time from initial diagnosis to development of subsequent NSCLC brain metastases[J]. J Neuro Oncol, 2019, 143(1): 145-155.
- [5] Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, et al. CT texture analysis: definitions, applications, biologic correlates, and challenges [J]. Radiographics, 2017, 37(5): 1483-1503.
- [6] 刘妮, 谢元亮, 黄增发, 等. 基于 CT 增强影像组学模型预测甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移[J]. 放射学实践, 2021, 36(8): 971-975.
- [7] 舒震宇, 方松华, 邵园, 等. 基于 T₂WI 图像的影像组学列线图预测直肠癌同步肝转移的价值[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(3): 205-211.
- [8] 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[J]. Eur Radiol, 2012, 22(4): 796-802.
- [9] 胡大涛, 夏春华, 李羚, 等. 基于 CT 影像组学模型鉴别头颈部良、恶性淋巴结[J]. 放射学实践, 2021, 36(8): 965-970.
- [10] Corollera TP, Grossmanna P, Hou Y, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma[J]. Radiother Oncol, 2015, 114(3): 345-350.
- [11] Won YW, Joo J, Yun T, et al. A nomogram to predict brain metastasis as the first relapse in curatively resected non-small cell lung cancer patients[J]. Lung Cancer, 2015, 88(2): 201-207.
- [12] Zhang FR, Zheng WH, Ying LS, et al. A nomogram to predict brain metastases of resected non-small cell lung cancer patients [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(9): 3033-3039.
- [13] Bajard A, Westeel V, Dubiez A, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localized non-small cell lung carcinoma[J]. Lung Cancer, 2004, 45(3): 317-323.
- [14] Wang SY, Ye X, Ou W, et al. Risk of cerebral metastases for postoperative locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands), 2009, 64(2): 238-243.
- [15] Huang YQ, Liu ZY, 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[J]. Radiology, 2016, 281(3): 947-957.
- [16] 胡小琴, 黄原义, 万兵, 等. CT 灰度直方图在鉴别小于 20mm 亚实性结节的肺腺癌病理亚型的价值[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(4): 712-716.
- [17] 刘瑜琳, 章蓉, 卢冬梅, 等. 乳腺癌全肿瘤体素内不相干运动-弥散加权成像 (IVIM-DWI) 直方图定量参数与 ER、PR 和 HER-2 表达的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(3): 380-385.
- [18] Atto AM, Berthoumieu Y, Bolon P. 2D wavelet packet spectrum for texture analysis[J]. IEEE Trans Image Proc, 2013, 22(6): 2495-2500.
- [19] 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: 2021-08-12 修回日期: 2021-12-05)

· 影像组学与人工智能专题 ·

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

朱洁, 沈浮, 袁渊, 王敏杰, 白辰光, 王颢, 邵成伟

【摘要】 目的:探讨基于 MR T₂WI 的影像组学方法对直肠癌接受新辅助治疗(nCRT)后病理完全反应(pCR)状态的评估价值。**方法:**回顾性分析 2019 年 1 月—2020 年 12 月在我院接受新辅助放化疗(nCRT)后行手术切除的 99 例局部进展期直肠癌(locally-advanced rectal cancer, LARC)患者的病例资料。根据术后病理检查结果,分为 pCR 组(22 例)及非 pCR 组(77 例)。在高分辨率 T₂WI 上勾画病灶的容积感兴趣区(volume of interest, VOI)并提取其组学特征,采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)算法进行特征降维,筛选出与 pCR 相关的最佳组学特征。将所有病例按照 7:3 的比例随机分为两组:训练集(68 例)和测试集(31 例),建立支持向量机(support vector machine, SVM)机器学习模型,绘制其 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC)、敏感度和特异度。**结果:**共提取 1409 个组学特征,经降维后得到 11 个最有价值的组学特征。建立的 SVM 机器学习模型在测试集中预测 pCR 的 AUC 为 0.798 (95%CI:0.615~0.920),符合率为 83.87%,敏感度为 85.71%,特异度为 83.33%。**结论:**基于高分辨 T₂WI 的影像组学特征有助于预测 nCRT 后直肠癌 pCR 状态,可指导临床决策。

【关键词】 直肠癌;新辅助治疗;影像组学;磁共振成像;机器学习

【中图分类号】 R735.4;R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)04-0426-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.04.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of MRI radiomics for evaluation of pathological complete response of rectal cancer after neoadjuvant treatment ZHU Jie, SHEN Fu, YUAN Yuan, et al. Department of Radiology, Changhai Hospital of Shanghai, Shanghai 200433, China

【Abstract】 Objective: To explore the value of radiomics based on high resolution T₂WI in evaluating pathologic complete response (pCR) of rectal cancer after neoadjuvant therapy. **Methods:** This retrospective study included 99 patients with locally advanced rectal cancer (LARC) who underwent excision after neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) from January 2019 to December 2020 in our hospital. According to postoperative pathological examination, patients were divided into pCR group (n=22) and non-pCR group (n=77). After manually delineating the volume of interest (VOI) of each lesion on the rectal high-resolution T₂WI images, the radiomics features were extracted. The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) algorithm was used to select the optimal features which were statistically related to pCR. All samples were randomly divided into training set (n=68) and test set (n=31) for machine learning according to a ratio of 7:3. A support vector machine (SVM) model was established, and receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn for evaluating its prediction efficacy. The area under the curve (AUC), sensitivity and specificity were calculated. **Results:** Totally 1409 radiomics features were extracted from the VOI on T₂W images. 11 optimal features were selected out by LASSO method. The AUC of the established SVM model for predicting pCR in test set was 0.798 (95% confidence interval: 0.615~0.920), the accuracy was 83.87%, the sensitivity was 85.71%, and the specificity was 83.33%. **Conclusion:** The radiomics features based on high-resolution T₂WI images are helpful for evaluating pCR state of rectal cancer after neoadjuvant treatment, and are beneficial to personalized treatment strategy.

作者单位:200433 上海,上海长海医院影像医学科(朱洁,沈浮,袁渊,王敏杰,邵成伟),病理科(白辰光),肛肠外科(王颢)
作者简介:朱洁(1993—),女,江苏涟水人,技师,主要从事腹部放射学技术工作。
通讯作者:袁渊, E-mail:yuanyuan19870108@163.com

【Key words】 Rectal cancer; Neoadjuvant therapy; Radiomics; Magnetic resonance imaging; Machine learning

由于早诊断早治疗的防治策略在医疗实践中的逐步推进以及结直肠癌治疗方案的不断进步,发达国家结直肠癌的发病率和死亡率不断下降。在中国,结直肠癌的发病率相对平稳,但是死亡率有所增长^[1-2],多数患者在首诊时已是局部进展期;就发病部位而言,我国病例近半数发生于直肠^[1]。根据美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NC-CN)指南,局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)术前推荐行新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT),达到术前降期的目的,甚至部分患者可以达到病理完全反应(pathologic complete response, pCR)^[3-5]。然而 pCR 目前只能通过术后病理确认,尚无可靠的术前无创方式能对其进行准确的判断。MRI 对直肠癌的评估主要依赖于主观形态学评估,无法定量分析深层次的临床病理特征,因此尚不能进行符合精准医疗目标的精准评估。影像组学(radiomics)可以深度挖掘医学图像中人眼无法识别的大量影像数据特征,经降维算法最终筛选出最有价值的特征,这些特征联合机器学习(machine learning, ML)方法建立的诊断模型能明显提高对病变的评估准确性,可以很好地服务临床^[6],因此具有重要的临床意义。

本研究在通过对 nCRT 结束后直肠癌患者的高分辨 T₂WI 图像上提取和筛选与 pCR 状态相关的最有价值的影像组学特征,再建立机器学习诊断模型并进行验证,旨在探讨影像组学结合 ML 方法对评估 nCRT 后直肠癌 pCR 状态的价值。

材料与方法

1. 病例纳入标准

回顾性分析 2019 年 1 月—2020 年 12 月在本院确诊且符合条件的 99 例 LARC 患者的临床和影像资料。纳入标准:①经肠镜活检病理证实为直肠腺癌;②单一病灶;③术前外科医师参考影像检查确定患者的临床分期为 T3/T4N0M0 或 TxN+M0;④根治性手术治疗前接受完整疗程的 nCRT;⑤nCRT 结束后 5~12 周行直肠 MRI 检查;⑥有术后病理检查结果。排除标准:①MRI 图像质量差,比如有严重图像伪影;②nCRT 后直肠 MRI 检查与手术间隔时间(T)超过 4 周;③发现同期有远处转移;④既往有其它盆腔肿瘤病史。

2. 治疗方案及病理诊断标准

入组患者均行术前长程同步放化疗方案,总剂量

45~50 Gy,分 25~28 次并于 5~5 周半完成,同时给予化疗药物[静滴 5-氟脲嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU), 1200 mg/m²/d 或口服卡培他滨 1000 mg/m²]。nCRT 后 5~12 周行直肠 MRI 检查及手术切除。根据临床和手术病理结果确定患者的 TNM 分期,将 ypT0N0M0(y 表示新辅助治疗后,p 表示病理分期)患者纳入 pCR 组,其余患者纳入非 pCR 组。

3. MRI 检查方法

使用 Siemens Skyra 3.0T 磁共振仪扫描和腹部相控阵线圈。所有患者在检查前常规使用一支开塞露(20 mL 甘油)以清洁肠道。直肠 MRI 检查序列包括矢状面 T₂WI 及横轴面 T₁WI、高分辨率 T₂WI、DWI 及对比增强 T₁WI。高分辨率 T₂WI 为斜横轴面,扫描线垂直于肠管的长轴,扫描参数:TR 4000 ms, TE 108 ms,视野 18 cm×18 cm,回波链长度 16,矩阵 320×320,层厚 3.0 mm,无间距扫描,层数 28,翻转角 150°,带宽 108 Hz/pixel,无脂肪抑制,广义自校准并行采集(generalized auto calibrating partially parallel acquisition, GRAPPA)技术,加速因子 3,采集时间 250 s。

4. 病灶分割及特征提取

将所有患者的原始 DICOM 数据导入影像组学大数据分析云平台(慧影医疗科技有限公司)进行后处理和数据分析。为了减少不同检查之间 MRI 信号强度差异带来的影响,我们对图像的信号强度进行归一化处理,公式如下:

$$f(x) = \frac{S(x - \mu_x)}{\sigma_x} \quad (1)$$

其中,x 表示原始强度,f(x)代表归一化强度, μ 表示平均值, σ 表示方差,S 参数的默认值为 1。

所有病灶由两位放射学医师(分别有 11 年及 5 年腹部诊断经验)分别独立手动勾画感兴趣区(region of interest, ROI),两位医师在勾画 ROI 时对患者的临床及病理结果不知情。ROI 勾画方法:在高分辨 T₂WI 上逐层沿病灶的边缘进行勾画,软件即自动生成病灶的 3 维容积感兴趣区(volume of interest, VOI)并提取影像组学特征(图 1)。

本研究中共提取了 1409 个组学特征(基于 Python 中的 pyradiomics V3.0.1 软件包,https://pyradiomics.readthedocs.io/),这些特征可分为两大类。一、基于特征类:①一阶统计量特征(first order);②形状特征(shape-based),包括二维和三维特征;③纹理特征(texture),包括灰度级共生矩阵(gray level

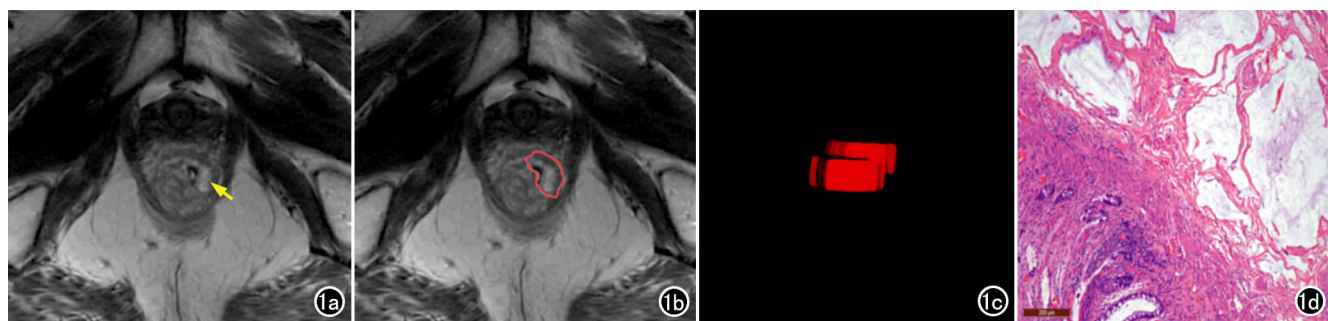


图1 pCR 组 LCRC 患者,女,56 岁。a)新辅助治疗后高分辨 T_2 WI,示直肠左前壁原来肿瘤所在部位呈混杂信号(治疗后改变),局部黏膜层可见低信号瘢痕和呈高信号黏液区(黄箭);b)沿病灶边缘勾画 ROI(红线);c)软件自动生成的 VOI;d)术后病理切片,光镜下示黏膜下层及肌层有大片黏液湖形成,未见肿瘤细胞残留($\times 100$, HE)。

cooccurrence matrix, GLCM)、灰度级长度矩阵(gray level run length matrix, GLRLM)、灰度级形状矩阵(gray level size zone matrix, GLSZM)、灰度级依赖矩阵(gray level dependence Matrix, GLDM)和相邻灰度差分矩阵(neighborhood gray-tone difference matrix, NGTDM)。二、基于过滤器类:是指经过小波变换(wavelets)、对数(logarithm)、梯度(gradient)、平方根(squareroot)、指数(exponential)、梯度(gradient)和局部二进制模式(local binary patterns, LBP)等方法处理得到的完全可重复的特征。

5. 特征筛选及模型建立

计算两位医师提取的组学特征的组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC),基于高年资医师的组学特征集,去除两位医师之间 ICC 小于 0.8 的组学特征。剩余的特征维数还是过高,直接进行机器学习容易过拟合,采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)算法进行降维(L1 正则化),选择出对判断 pCR 最有价值的特征。考虑到 pCR 组样本量较小,与非 pCR 组数据分布不均衡,采用合成少数类过采样技术(synthetic minority over-sampling technique, SMOTE)的算法进行二次采样来提高后续分析的稳健性和检验效能。根据 z-score 归一法获得特征热图,计算公式如下:

$$Z = \frac{x - \mu}{\sigma} \quad (2)$$

其中, x 代表标准化的随机变量, μ 代表数据集均值, σ 表示数据标准差。

采用随机方法对总样本按照 7:3 的比例进行分组,训练集 68 例(其中 15 例为 pCR),测试集 31 例(其中 7 例为 pCR)。将训练集的数据用于机器学习(基于 Python 中的 scikit learn V0.24.2 软件包, <https://scikit-learn.org/stable/>),使用支持向量机

(support vector machine, SVM)建立模型并调整相应参数。本研究中 SVM 算法使用了 4 种核函数:linear 为线性核函数;poly 为多项式核函数;sigmoid 为双曲正切核函数;rbf 为高斯径向基核函数。在调参过程中,在训练集中对每个核函数分别建模,并将正则化系数 C 的范围设置为 0~10,每间隔 1 构建一个模型,获得不同 C 值条件下核函数模型的 AUC,选择 AUC 最高的参数 C 值及核函数模型,对此模型的诊断效能进行 ROC 曲线分析,计算各项效能指标值,包括 AUC 及其 95%CI、敏感度、特异度、符合率、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比和阴性似然比。

6. 统计方法

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。对于呈正态分布的计量资料,组间比较使用独立样本 t 检验;对于计数资料,组间比较使用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. pCR 组与非 pCR 组临床资料的比较

99 例患者中,男 72 例,女 27 例;治疗前病灶下缘距肛缘的距离(在矢状面 MRI 上测量)为 3.0~12.0 cm,中位数 5.5 cm;分化程度:高中分化(G-M)83 例,低分化(L)16 例;外科医师基于 NCCN 指南,参考术前影像检查确定治疗前肿瘤临床分期(cTNM):II 期 59 例,III 期 40 例。基于 AJCC 第八版标准,确定病理学肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG):0 级 22 例,1 级 15 例,2 级 41 例,3 级 21 例。pCR 组 22 例(22.22%),非 pCR 组 77 例(77.78%);术后病理检查显示所有患者无环周切缘阳性,术后临床病理分期(ypTNM):I 期 17 例,II 期 31 例,III 期 29 例。两组患者临床资料的比较见表 1。两组之间各项临床指标间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

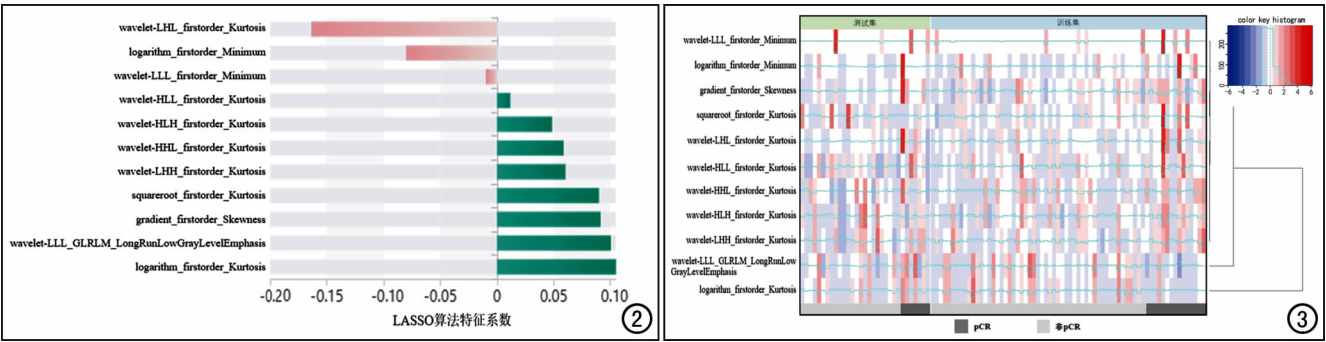


图2 LASSO 算法筛选出的组学特征及其系数图。横轴为特征系数,纵轴为影像组学特征,红色矩形条代表系数为负值,绿色矩形条代表系数为正值。图3 组学特征热图。采用 Z-score 归一法获得的 11 个影像组学特征的热图,可视化训练集和测试集中 pCR 组与非 pCR 组的组学特征分布。每一行代表一个组学特征,每个纵列代表 1 例患者。最下一行的深灰色与浅灰色分别代表 pCR 组与非 pCR 组。矩阵中每个小矩形不同的颜色代表 Z-score 值,白色为数值为零,偏蓝色代表数值为负,偏红色代表数值为正。

表 1 pCR 组与非 pCR 组临床资料的比较

指标	pCR 组	非 pCR 组	t/χ ² 值	P 值
性别(男/女)	14/8	58/19	1.179	0.278
年龄/岁	55.9±9.1	57.0±9.8	0.471	0.638
T/天	57.4±8.3	56.7±7.2	-0.389	0.698
治疗前临床分期(Ⅱ/Ⅲ)	13/9	46/31	0.003	0.956
肿瘤分化程度(G-M/L)	17/5	66/11	0.385	0.535

2. 影像组学特征

每个病灶共提取了 1409 个组学特征,所有特征在两位医师之间 ICC 的中位数为 0.965,剔除 143 个(10.15%)ICC 小于 0.8 的特征,再经特征筛选和降维后,获得 11 个最有价值的组学特征:(1)一阶统计量特征/峰度/小波变换-LHL(wavelet-LHL_firstorder_Kurtosis);(2)一阶统计量特征/最小值/对数(logarithm_firstorder_Minimum);(3)一阶统计量特征/最小值/小波变换-LLL(wavelet-LLL_firstorder_Minimum);(4)一阶统计量特征/峰度/小波变换-HLL(wavelet-HLL_firstorder_Kurtosis);(5)一阶统计量特征/峰度/小波变换-HLH(wavelet-HLH_firstorder_Kurtosis);(6)一阶统计量特征/峰度/小波变换-HHL(wavelet-HHL_firstorder_Kurtosis);(7)一阶统计量特征/峰度/小波变换-LHH(wavelet-LHH_firstorder_Kurtosis);(8)一阶统计量特征/峰度/平方根(square-root_firstorder_Kurtosis);(9)一阶统计量特征/偏度/梯度(gradient_firstorder_Skewness);(10)灰度级长度矩阵/长游程低灰度级调强/小波变换-LLL(wavelet-LLL_GLRML_LongRunLowGrayLevelEmphasis);(11)一阶统计量特征/峰度/对数(logarithm_firstorder_Kurtosis)。小波变换中的 H、L 分别代表病灶区域在 x、y 和 z 轴上的低频分量(L)和高频分量(H)。这 11 项组学特征的系数及其在训练集和测试集中的特征分布热图见图 2~3。

3. 模型的诊断效能

训练集中,SVM 建模时分别使用了 4 个核函数,对它们各自在不同正则化系数 C 条件下所建立模型进行 ROC 曲线分析,绘制其 AUC 变化图(图 4)。4 个核参数中以 poly 的效果最优,因此选用 poly 核函数建立的模型进行后续分析;且在 C=10 时,诊断模型的 AUC 最高,达 0.974,相应的诊断符合率为 92.65%;将此模型应用于测试集时,AUC 为 0.798,符合率为 83.87%(表 2、图 5)。

表 2 机器学习建立模型的诊断效能指标

指标	训练集	测试集
AUC	0.974	0.798
95%CI [#]	0.902~0.997	0.615~0.920
敏感度	93.33%	85.71%
特异度	92.45%	83.33%
符合率	92.65%	83.87%
阳性预测值	0.778	0.600
阴性预测值	0.980	0.952
阳性似然比	12.367	5.143
阴性似然比	0.072	0.171

注: [#]系 AUC 的 95%CI。

讨 论

随着诊疗方式的改进及临床研究的发展,LARC 患者的预后不断改善。现阶段对 LARC 的标准治疗方式为 nCRT 后再进行手术治疗,循证医学证据表明这样的治疗方式可以得到肿瘤缩小、局部降期和局部复发率降低等多方面的益处,甚至部分患者经 nCRT 后可达到 pCR,即术后病理标本中已检测不到残留的肿瘤细胞(无镜下可见肿瘤细胞,仅残留纤维化组织或黏液湖)。pCR 患者预后更好,局部复发率和 5 年远处转移率更低,而且管理策略(观察与等待)更佳^[4,6,7]。与手术治疗方案相比,采用观察与等待策略的患者总生存期并无明显减少,但负担得到了有效减轻,避免了过度治疗,在降低手术并发症及死亡率的同时

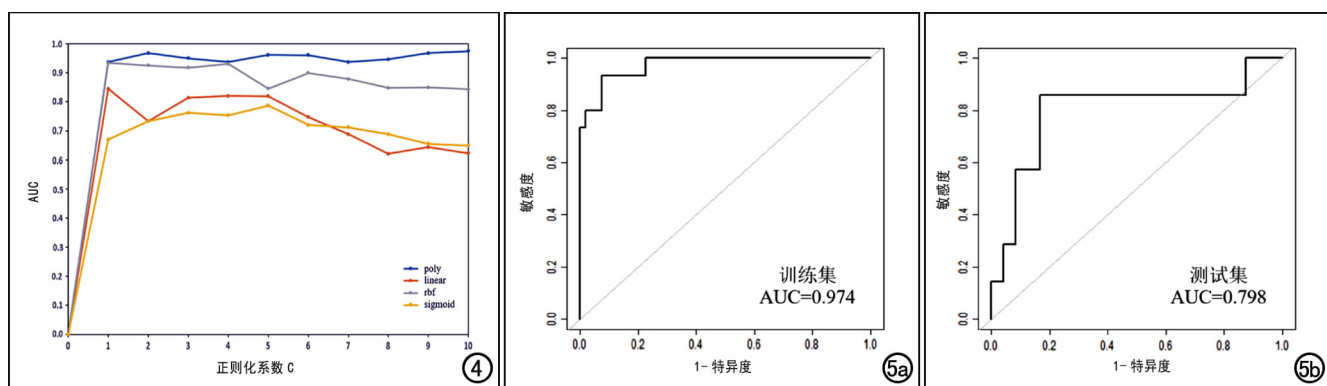


图 4 SVM 算法中 4 种核函数建立模型的 AUC 变化曲线,以核函数 ploy 建立模型的 AUC 最大。

图 5 核函数为 ploy、C=10 时所建立的 SVM 模型的 ROC 曲线图。a)训练集;b)测试集。

时又保留了器官功能。因此,观察与等待策略已逐步被广泛认可,成为一种可供选择的治疗方案^[8]。

然而,现阶段对 pCR 状态的判断只能依靠根治性手术切除后的病理标本进行确认,尚无可靠的术前影像学评法能简便、有效、准确地对其进行判断。目前,对 LARC 患者临床完全反应 (clinical complete response, cCR) 的评估方式多样,包括直肠指诊、肠镜及传统影像学方法,但是在这部分患者中实际仅有 25%~50% 的患者为 pCR^[9],这种情况影响患者的治疗方式及预后。基于 MRI 评估肿瘤退缩分级 (MR imaging tumor regression grade, mrTRG),需要对比治疗前、后的 MRI 图像,依据肿瘤体积缩小的程度来评估原发肿瘤的 TRG 分级,TRG 的病理诊断将其分为 4 级,目前 mrTRG 分级与病理 TRG 分级吻合度低,两种分级体系无法一一对应。我们认为临床实践中认识到 mrTRG 虽然可以评估病灶大体退缩程度,但无法准确反映肿瘤对治疗反应的不同病理变化,将呈现低信号的治疗相关纤维化与呈现灰色中等信号的残余肿瘤进行比较,如果治疗后的病灶只有肿瘤的中等信号,即使体积缩小明显,也可能认为对治疗反应不良;如果治疗后仅残留低信号的纤维瘢痕则可能达到完全反应。扩散加权成像作为一种重要的功能性成像工具,可能有助于评估治疗后的肿瘤残留,但应当注意的是,当出现黏液湖、出血或坏死时,可能使 DWI 图像无法准确判断肿瘤残留^[10]。因此,需要更加客观和精准的预测方法。

影像组学是通过挖掘影像学数据中的大量信息,充分提取病灶内代表肿瘤异质性的特征性数据,然后将这些数据分析的结果作为临床决策的依据,这些数据拥有着客观性、可重复性和可深度探索的特点,可以有效地服务于精准医疗和个性化医疗^[11-12]。影像组学研究的基本流程:1、图像获取;2、病灶分割;3、特征提取与降维;4、建立诊断模型并验证^[11,13,14]。既往有研

究显示基于 CT、MRI 和 PET-CT 等技术的影像组学方法可以评估结直肠癌 nCRT 的疗效,同时肯定了影像组学机器学习模型在疗效评估和预后判断等方面的可行性^[15-17]。Li 等^[18]利用 nCRT 前、后直肠高分辨 T₂WI 数据建立了多种机器学习诊断模型,发现这些模型可用于对 LARC 患者 nCRT 后 TRG 分级及 pCR 状态进行判断。但临床实践中很多患者 nCRT 前、后的影像检查缺乏统一标准,甚至缺失可供对比的治疗前图像数据,导致需要对比治疗前图像的传统主观评价方式的诊断效能显著下降。同时使用新辅助治疗前、后两次图像数据的组学诊断模型在临床实践中对数据要求较高,而单独使用治疗后图像进行组学评估对数据要求低、实用性佳。

本研究基于患者 nCRT 后的高分辨 T₂WI 数据,采用手动方式勾画病灶经过治疗后的残留区域,提取 VOI 的组学特征数据,经过筛选和降维,最终得到 11 个最有价值的 pCR 相关组学特征。降维的目的是提高模型的训练效率,大量冗余且相关性低的特征会让模型的训练和验证变得异常缓慢。我们最终筛选出的特征均为基于过滤器类的高阶特征,不含一阶统计量特征、形状特征及纹理特征。特征热图显示 pCR 组与非 pCR 组的特征分布趋势不同,这正体现了影像组学可以深度挖掘医学图像中人眼无法识别的特征数据的特点。利用这些特征建立 SVM 模型,在训练集中,通过调参优化模型参数,选择出诊断效能最佳并较为稳定的模型,并在测试集中进行验证,结果显示该模型的 AUC 达到了 0.798 (95%CI: 0.615~0.920),敏感度、特异度和符合率分别达到了 85.71%、83.33% 和 83.87%,显示出模型对 nCRT 后直肠癌 pCR 状态的判断具有较好的临床应用价值。SVM 模型也称支持向量网络,是机器学习方法中一种广受关注的算法,在分类问题中,无论是线性还是非线性的问题,都能得到很好的效果。SVM 在各类实际问题中表现优异,包括

也被用于图像的分类系统中,利用模型分析图像数据,探索数据的内在规律,经过验证后可以输出保存预设模型,分析新的未知病例时只要输入病灶图像,就可以发挥组学自动化高通量分析的优势,辅助临床制定医疗决策^[19],因此具有重要的临床意义。

本研究的主要局限性:第一,样本量相对较小,数据集可能存在选择偏倚,尤其是达到 pCR 的样本数量偏少,且缺乏外部验证,可能会影响模型的准确性,而且较小的样本量可能造成过拟合,因此需在今后扩大样本量进行更深入的研究;第二,本研究采用的传统手动勾画感兴趣区的方法耗时较长、工作量较大,不适用于大规模的数据处理,而且直肠癌病灶 nCRT 后的形态及信号表现多样,对病灶区域的勾画易受主观因素的影响,可能导致可重复性及稳定性降低;第三,本次研究中仅分析了病灶在高分辨 T₂WI 上的影像组学特征,而没有结合其它序列及相关临床因素,有待今后进一步深入研究。

总体而言,基于高分辨 T₂WI 的影像组学对 nCRT 后直肠癌 pCR 状态的预测有一定价值,可以应用于临床决策。

参考文献:

- [1] 王锡山. 中美结直肠癌流行病学特征对比及防控策略分析[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(1): 1-5.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [3] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN guidelines insights: rectal cancer, Version 6. 2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(7): 806-815. DOI: 10. 6004/jnccn. 2020. 0032.
- [4] 李心翔, 李清国. 局部进展期直肠癌行新辅助化疗后辅助化疗的争议与进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(6): 594-596.
- [5] Franke AJ, Parekh H, Starr JS, et al. Total neoadjuvant therapy: a shifting paradigm in locally advanced rectal cancer management[J]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17(1): 1-12.
- [6] Sun Y, Wu X, Zhang Y, et al. Pathological complete response may underestimate distant metastasis in locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy and radical surgery: incidence, metastatic pattern, and risk factors[J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(7): 1225-1231.
- [7] Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(9): 2822-2832.
- [8] Li J, Li L, Yang L, et al. Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 44857-44870.
- [9] Kachnic LA, Glynne-Jones R. Accomplishments in 2007 in the adjuvant treatment of rectal cancer[J]. Gastrointest Cancer Res, 2008, 2(Suppl 3): S7-S12.
- [10] Lambregts DMJ, van Heeswijk MM, DelliPizzi A, et al. Diffusion-weighted MRI to assess response to chemoradiotherapy in rectal cancer: main interpretation pitfalls and their use for teaching[J]. Eur Radiol, 2017, 27(10): 4445-4454.
- [11] 史张, 李晶, 边云, 等. 影像组学在临床精准诊疗中的研究和进展[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(10): 801-803.
- [12] 李振辉, 丁莹莹. 积极推动影像组学的临床应用研究[J]. 放射学实践, 2017, 32(12): 1213-1214.
- [13] 史张, 刘崎. 影像组学技术方法的研究及挑战[J]. 放射学实践, 2018, 33(6): 633-636.
- [14] 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.
- [15] Liu Z, Zhang XY, Shi YJ, et al. Radiomics analysis for evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(23): 7253-7262. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-17-1038.
- [16] 苏会芳, 周国锋, 谢传森, 等. 放射组学的兴起和研究进展[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(7): 553-556.
- [17] Liu H, Zhang C, Wang L, et al. MRI radiomics analysis for predicting preoperative synchronous distant metastasis in patients with rectal cancer[J]. Eur Radiol, 2019, 29(8): 4418-4426.
- [18] Li Z, Ma X, Shen F, et al. Evaluating treatment response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer using various MRI-based radiomics models[J/OL]. BMC Med Imaging, 2021, 21(1): e30. [2021 Feb 16]. DOI: 10. 1186/s12880-021-00560-0.
- [19] 周志华. 机器学习[M]. 北京: 清华大学出版社, 2016: 95-123.

(收稿日期: 2021-08-13 修回日期: 2022-01-17)

· 影像组学与人工智能专题 ·

术前增强 CT 影像组学预测肝癌术后早期复发的价值

熊亮霞, 方洪民, 李淑豪, 彭云, 龚良庚

【摘要】 目的:探讨基于术前双期增强 CT 的影像组学分析结合支持向量机(SVM)方法对肝细胞癌(HCC)术后早期复发的预测价值。**方法:**回顾性分析经病理证实且术前行上腹部 CT 增强扫描的 130 例 HCC 患者的临床及影像资料。对所有患者在术后进行定期随访,术后 2 年内有复发或转移者 61 例(早期复发组),无早期复发者 69 例。对 2 组患者的临床资料进行组间单因素及多因素分析。应用 ITK-SNAP 软件对目标病灶进行分割,采用美国 GE AK 软件提取病灶的组学特征。对所有特征之间进行 Pearson 相关分析以降低特征冗余,随后采用 t 检验及 Wilcoxon 秩和检验降低特征维度。将所有患者按 2:1 的比例分为训练集(84 例)和验证集(46 例),利用 SVM 算法构建基于临床资料、动脉期及静脉期组学特征的预测模型,使用 ROC 曲线评价各模型预测 HCC 术后早期复发的效能。**结果:**单因素及多因素分析筛选出临床资料中肿瘤最大径、微血管侵犯(MVI)为早期复发的独立危险因素。经特征降维后共筛选出 4 个动脉期和 2 个静脉期组学特征参数,以动脉期模型的预测效能更佳,在验证集中的 AUC 为 0.858。结合有效临床因子和动脉期最优特征建立的组合模型的预测效能最高,其在验证集中的 AUC 为 0.938。**结论:**基于术前增强 CT 图像的影像组学模型能较好地预测 HCC 切除术后早期复发,可作为临床个性化治疗的辅助工具。

【关键词】 肝细胞癌;早期复发;影像组学;支持向量机;体层摄影术,X 线计算机

【中图分类号】 R814.42;R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)04-0432-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.04.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Value of radiomics of contrast-enhanced CT in prediction of early postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma XIONG Liang-xia, FANG Qi-min, LI Shu-hao, et al. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

【Abstract】 Objective: To explore the value of radiomics analysis based on preoperative dual-phases enhanced CT combined with support vector machine (SVM) method in predicting early recurrence after resection of HCC. **Methods:** The clinical and imaging data of 130 patients with HCC confirmed by pathology and underwent preoperative contrast enhanced CT scan of upper abdomen were analyzed in our study retrospectively. All patients were followed up regularly after surgery. 61 patients were found recurrence or metastasis within 2 years after surgery (early recurrence group), and no early recurrence or metastasis was found in 69 patients (non-recurrence group). Univariate and multivariate analyses were used to analyze the clinical data. The target lesions were segmented using ITK-SNAP software, and AK software of the United States was used to extract the features. Pearson correlation analysis was performed for features, then t -test and Wilcoxon U -test were used to reduce the dimension of the features. According to the ratio of 2:1, the patients were divided into training set ($n=84$) and test set ($n=46$). Predictive models were established by SVM method based on features of clinical, arterial and venous phases. ROC curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of the model in predicting early recurrence of HCC. **Results:** Univariate and multivariate analysis showed that the maximum tumor diameter and microvascular invasion (MVI) were independent risk factors for early recurrence. Four radiomics features of arterial phase and two of venous phase were finally selected out. The arterial phase model showed better prediction efficacy, with AUC of 0.858 in the validation set. Finally, the ef-

作者单位:330006 江西,南昌大学第二附属医院医学影像中心

作者简介:熊亮霞(1996-),女,江西新余人,硕士,住院医师,主要从事肝脏影像组学及人工智能研究工作。

通讯作者:龚良庚, E-mail: gongl11999@126.com

基金项目:国家自然科学基金(81860316)

ficacy of the combined model integrated with the effective clinical factors and features of arterial phase was improved, with the AUC of 0.938 in the validation set. **Conclusion:** Preoperative enhanced CT radiomics model can be used to predict early postoperative recurrence of HCC, and as a useful aid for clinical personalized treatment.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Early recurrence; Radiomics; Support vector machine; Tomography, X-ray computed

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第六大常见恶性肿瘤, 其死亡率位于全球癌症的第三位^[1]。手术切除是肝功能良好 HCC 患者的主要治疗方法^[2]。然而, 肝癌患者切除术后的复发率仍高达 50%~70%, 并导致不良预后^[3-4]。准确预测肝癌术后早期复发风险对临床复发的监测、预防和治疗策略的制订具有关键性作用。影像组学作为一种新的影像学生物标志物, 通过非侵入性特征分析技术获得与疾病相关的各种隐藏信息, 有助于 HCC 的诊断、术前微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 的预测及疗效评估等^[5-6]。本研究旨在探讨术前临床资料及增强 CT 图像影像组学方法预测 HCC 切除术后早期复发的价值。

材料与方法

1. 临床资料

回顾性分析 2017 年 1 月—2019 年 7 月本院行肝部分切除术并经组织病理学确诊为 HCC 患者的病例资料。纳入标准: ①经手术病理证实为 HCC; ②在术前 2 周内行上腹部 CT 增强扫描; ③CT 图像质量满意。排除标准: ①术前有 HCC 治疗史; ②临床资料不完整; ③术后 2 年内失访。共有 130 例 HCC 患者纳入研究, 男 100 例, 女 30 例; 年龄 23~83 岁, 平均 (55.6±12.6) 岁; 肿瘤最大直径 0.9~18.0 cm, 平均 (5.9±3.9) cm。从临床病历系统中搜集患者的年龄、性别、乙肝表面抗原 (HBsAg)、血清甲胎蛋白 (AFP)、血清球蛋白 (GLB)、血清总胆红素 (TBIL)、谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、血小板计数 (PLT)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶原时间国际标准化比率 (INR)、病理分化程度、微血管侵犯 (MVI) 及肿瘤最大径 (maximum tumor diameter, MTD) 等基本临床资料。

2. CT 扫描方案

使用 Siemens Somatom Definition Flash 双源 CT 机行上腹部 CT 扫描, 扫描参数: 120 kV, 210 mAs, 层厚 5.0 mm, 层间距 5.0 mm, 矩阵 512×512, 重建层厚 1.25 mm。首先进行常规平扫, 然后以 2.4 mL/s 的流率经肘静脉注入对比剂碘普罗胺 (370 mg I/mL), 剂

量 1.1 mL/kg, 随后以同样流率注入 20 mL 生理盐水冲管, 延迟 25 s 行动脉期扫描, 于动脉期开始后 30 s 进行静脉期扫描。

3. 随访及复发评估

通过门诊、电话和病例查询系统对所有患者进行规律随访, 术后每 3 个月定期监测 HCC 患者的血清 AFP 等肿瘤标志物及腹部超声、CT、MRI 或肝动脉造影等检查。早期复发定义为 HCC 患者手术切除后 2 年内通过超声、CT、MRI 或肝动脉造影等影像学检查发现新的肝内病灶或肝外转移, 标准如下: ①新的肝内病灶, 具有典型的 HCC 影像学表现, 且经组织病理学证实或术后 TACE 术中 DSA 显示肿瘤染色; ②典型的影像学特征或组织病理学证实为肝外转移^[7]。本研究中患者随访时间为 1~46 个月, 中位数为 24 个月。

4. 图像勾画及特征提取

病灶分割: 首先标准化图像灰阶, 由一位高年资放射科医师 (具有 5 年以上腹部影像诊断经验) 使用 ITK-SNAP 软件, 分别在动脉期和静脉期图像上逐层沿靶病灶边缘勾画 ROI, 最后经软件处理融合成三维容积 ROI (volume ROI, VOI), 然后由另一位高年资放射科医师 (具有 10 年以上腹部影像诊断经验) 对结果进行核查和验证 (图 1a~b)。

特征提取: 应用 GE 公司 AK (Artificial Intelligence Kit, Version: 3.2.0.R) 软件对已勾画 ROI 的 CT 图像进行特征提取, 每个期相提取 8 大类共 569 个特征参数, 分别为一阶特征、灰度直方图 (图 1c) 特征、灰度共生矩阵 (gray-level co-occurrence matrix, GLCM) 特征、灰度游程矩阵 (run-length matrix, RLM) 特征和灰度步长矩阵 (gray-level run-length matrix, GLRLM) 特征。以均值替换异常值对特征数据进行预处理, 同时采用 Z-score 标准化特征参数。

5. 统计学方法

临床数据: 使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。分类变量采用卡方检验进行分析; 连续变量采用 Kolmogorov Smirnov 检验判断是否符合正态分布, 符合正态分布者组间比较采用独立样本 *t* 检验, 不符合者采用 Mann Whitney *U* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对单因素分析中 $P < 0.05$ 的临床因素进行多因素 logistic 回归分析并建立回归模型。

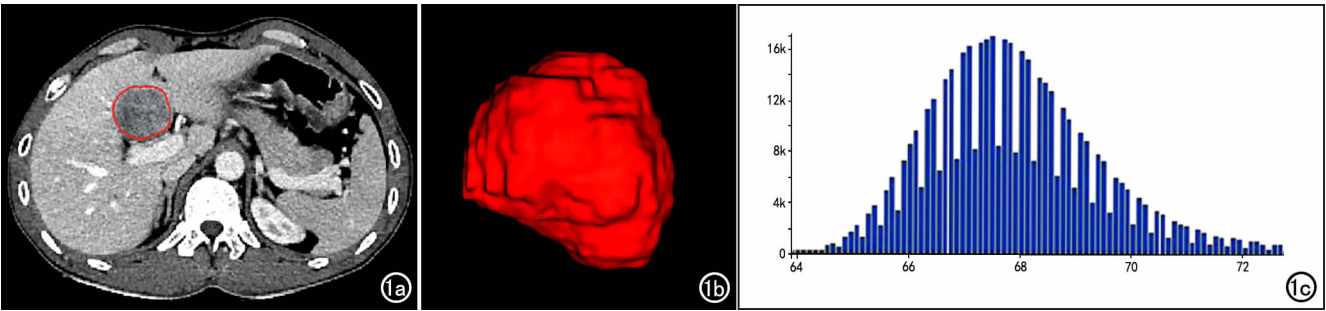


图 1 特征参数提取。a)使用 ITK-SNAP 软件,在动脉期图像上沿病灶边缘手动勾画 ROI(红圈);b)将每个层面勾画的病灶 ROI 融合,获得三维 VOI;c)经 AK 软件提取获得的灰度直方图示意图。横坐标为灰度级,纵坐标表示对应各灰度值的像素在图像中出现的频数。

组学特征数据:均采用 IPMs 2.4.0 软件进行统计学处理。先对所有特征参数进行 Pearson 相关性分析以去除冗余,随后采用 *t* 检验及 Wilcoxon 秩和检验降低特征维度;按照 2 : 1 的原则将 130 例患者随机分为训练集(84 例)和测试集(46 例),以本研究中早期复发作为二分类问题,采用支持向量机方法(support vector machine,SVM)对已筛选的特征进行建模,采用 ROC 曲线分析评估模型的诊断效能,计算敏感度、特异度、符合率和 ROC 曲线下面积(area under curve,AUC)等效能指标。模型间 AUC 的比较采用 Delong 检验。

结 果

1. 一般资料

130 例中,早期复发 61 例(46.9%),无早期复发 69 例。两组患者临床资料的单因素分析结果见表 1。

表 1 HCC 患者早期复发的单因素分析

临床指标	复发组	无复发组	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄/岁	54.10±13.19	56.93±12.00	-1.071	0.284
性别/例			0.001	0.974
男	47(36.2%)	53(40.8%)		
女	14(10.8%)	16(12.3%)		
肿瘤最大径/cm	7.84±4.06	4.22±2.88	-5.372	<0.001
HBsAg/例			2.839	0.092
有	44(33.8%)	40(30.8%)		
无	17(13.1%)	29(22.3%)		
病理分化程度/例			11.704	0.003
低	9(6.9%)	2(1.5%)		
中	51(39.2%)	57(43.8%)		
高	1(0.8%)	10(7.7%)		
AFP/ng/mL	7140.87±16682.80	455.28±1114.00	-2.673	0.008
GLB/ng/mL	31.91±5.59	32.16±4.45	0.291	0.771
TBIL/ μ mol/L	18.02±8.71	22.69±38.31	-0.399	0.690
AST(U/L)	97.11±229.11	51.46±88.93	-3.212	0.001
ALT(U/L)	79.85±214.18	48.71±93.60	-1.313	0.189
γ -GT(U/L)	122.81±117.04	102.94±164.18	-2.750	0.006
PLT/ 10^9 /L	179.34±75.98	156.12±74.30	-2.011	0.044
NLR	4.02±4.18	2.82±1.36	-1.169	0.243
PT/s	12.59±1.63	12.36±2.04	-1.543	0.123
INR	1.08±0.14	1.06±0.18	-1.653	0.098
MVI/例	22(16.9%)	12(9.2%)	27.788	<0.001

早期复发组与无复发组之间肿瘤最大径、AFP、AST、 γ -GT、PLT、病理分化程度和 MVI 的差异有统

计学意义($P<0.05$);其它指标间的差异无统计学意义($P>0.05$)。

多因素 logistic 回归分析结果显示肿瘤最大径和 MVI 是 HCC 患者术后早期复发的独立危险因素($P<0.05$),详见表 2。

表 2 HCC 早期复发的独立危险因素

指标/征象	B 值	优势比		<i>P</i> 值
		均值	95%CI	
肿瘤最大直径	0.243	1.275	1.126~1.443	<0.001
MVI	1.205	3.336	1.792~6.208	<0.001

2. 组学特征分析和预测模型的建立

特征降维筛选后,获得动脉期 4 个、静脉期 2 个最佳组学特征,特征名称及统计分析结果见表 3。

表 3 降维后筛选出的动脉期和静脉期最佳组学特征

组学特征	优势比	95%CI	<i>P</i> 值
动脉期			
形状球状性特征	0.357	0.190~0.673	0.001
灰度区域大小矩阵区域方差	2.177	1.255~3.779	0.006
灰度共生矩阵逆方差	0.456	0.259~0.803	0.006
灰度相关矩阵大相关灰度强调	2.093	1.133~3.865	0.018
静脉期			
形状球状性特征	0.395	0.232~0.672	0.001
灰度共生矩阵相关信息测度 1	0.500	0.301~0.830	0.007

基于动脉期和静脉期最佳特征集及临床风险因子,采用 SVM 算法基于训练集中样本数据分别建立相应的预测模型,采用 ROC 曲线分析评估其诊断效能,并在验证集中进行验证,结果见表 4、图 2。以动脉期预测模型的 AUC 值大于静脉期及临床模型,其在训练集中 AUC 为 0.847;在验证集中为 0.858(图 3),Delong 检验结果表明动脉期预测模型效能优于静脉期模型及临床模型($P=0.018$; $P=0.026$)。联合动脉期的有效特征参数与临床有意义因子建立组合模型,其预测性能较单纯动脉期模型显著提高(Delong 检验示 $P=0.022$),在训练集中 AUC 为 0.882,在验证集中 AUC 为 0.938。

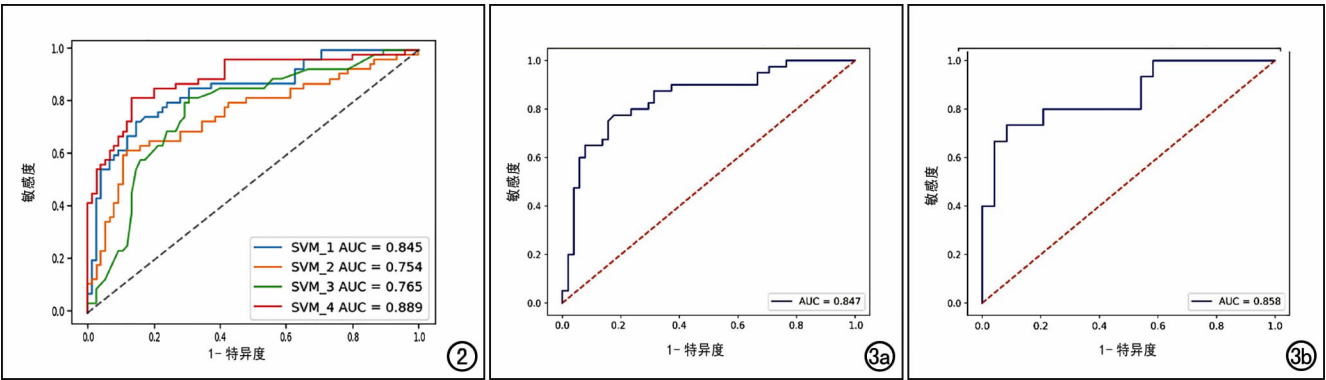


图 2 不同纳入因子建立的预测模型的 ROC 曲线,以组合模型的 AUC 最大。SVM_1 代表动脉期模型, SVM_2 代表静脉期模型, SVM_3 代表临床模型, SVM_4 代表组合模型。 图 3 基于动脉期 CT 图像组学特征建立的预测模型的 ROC 曲线。a)模型在训练集中的 ROC 曲线, AUC 为 0.847; b)模型在验证集中的 ROC 曲线, AUC 为 0.858。

表 4 各模型在训练集验证集这的预测效能

模型类型	训练集(n=84)				验证集(n=46)			
	符合率	敏感度	特异度	AUC (95%CI)	符合率	敏感度	特异度	AUC (95%CI)
临床模型	0.736	0.778	0.709	0.747(0.653~0.843)	0.692	0.632	0.75	0.804(0.676~0.918)
动脉期模型	0.802	0.775	0.824	0.847(0.773~0.913)	0.795	0.553	0.958	0.858(0.744~0.951)
静脉期模型	0.780	0.718	0.827	0.797(0.714~0.875)	0.744	0.625	0.826	0.804(0.674~0.916)
组合模型	0.835	0.810	0.857	0.882(0.818~0.941)	0.821	0.846	0.808	0.938(0.870~0.988)

讨 论

HCC 肿瘤组织异质性明显,肝部分切除术后复发率仍较高,患者的预后较差^[8]。近年来,有研究者探讨了临床指标及常规影像表现预测 HCC 切除术后早期复发的可能性,但发现部分临床实验室指标短期波动较大、可重复性不高,且影像学征象的评估较为依赖医师的主观经验^[9-11]。影像组学可将图像信息与病理、临床疗效和预后相关联,已广泛应用于肿瘤的诊断、疗效及预后预测中^[12]。Zhang 等^[13]构建了基于 CT 影像组学特征的晚期胃癌患者根治性切除术后早期复发的预测模型并绘制了诺模图,其结果显示该模型的预测效能良好(AUC=0.831)。这些研究证实了影像组学方法可以预测肿瘤术后早期复发并指导临床治疗。本研究使用 SVM 方法建立了 CT 影像组学模型,结果显示模型对 HCC 患者肝切除术后早期复发具有较高的预测价值,其中基于动脉期组学特征集的预测模型优于静脉期和临床模型,将动脉期最优特征集与临床风险因子结合后,模型的预测效能较前明显提升。

影像组学提取了大量涉及图像各个层次和方面的图像特征,主要包括一阶直方图特征、二阶纹理特征、高阶滤波特征等。然而海量的特征数据集具有复杂度高、针对性差和分类性能差的特点,为了提高特征的普适性和可重复性,本研究对特征进行了降维^[14]。在经过降维筛选后,最终选取了 4 个动脉期、2 个静脉期最优特征子集,其中,形状特征中的球状性(Sphericity)

是动、静脉期特征集的共有特征,它既可描述图像的二维、也可描述三维信息;灰度区域大小矩阵特征中的区域方差(ZoneVariance)和灰度相关矩阵特征中的大相关灰度强调(Large Dependence Emphasis)的优势比(odds ratio)较高,表明两者与早期复发显著相关。不同特征类型反映的具体意义不同,灰度区域大小矩阵是纹理特征的高级统计矩阵,它反映了图像纹理的均匀性,矩阵越宽大、平坦,表示图像纹理越均匀;灰度相关性矩阵是基于灰度共生矩阵计算出来的统计量,反映了图像局部灰度的相关性,主要用来度量行或列上的图像灰度级的相似程度,矩阵各项参数值越大,与早期复发的相关性也越大^[15-16]。

本研究中,动脉期降维筛选后与早期复发相关的特征参数多于静脉期,且动脉期预测模型的诊断效能优于静脉期,笔者分析可能的原因如下。①根据 HCC 病理生理学原理,肿瘤细胞的小血管大多由肝动脉供血,增强扫描动脉期可见病灶有明显强化^[17]。②肿瘤周围微小癌栓形成,导致门静脉微小分支阻塞,进而引起静脉血供减少或缺乏,造成“代偿性动脉灌注”,即短暂性肝密度差异^[18]。以上 HCC 的特征性影像学表现主要出现于动脉期,表明动脉期图像可以更好地反映肝癌病灶的异质性^[19],且在特征提取软件中可以更好的被捕捉到。

多因素分析结果显示肿瘤最大径和 MVI 是 HCC 患者肝切除术后早期复发的独立危险因素。有研究发现肝癌肝切除术后复发风险随着肿瘤直径的增加而增

加,肿瘤直径的增大通常伴随着 HCC 恶性生物学行为的进展,如侵犯微血管、形成癌栓、出现子灶或卫星结节等^[20-21]。微循环浸润是 HCC 恶性度增加及侵袭性增强的标志,且多发生于晚期肝癌中。MVI 是目前较为公认的预测早期复发的指标,因此术前评估 MVI 对指导 HCC 患者的临床治疗决策及预防术后早期复发具有重要的临床意义^[5]。我们的研究结果与之一致。本研究将临床风险因子与动脉期最优组学特征子集组合并采用 SVM 方法构建预测模型,此组合模型对 HCC 切除术后早期复发的预测效果较单序列模型明显提升。

本研究的局限性:①为单中心研究,样本量偏小,有待多中心外部验证。②没有研究影像组学与肿瘤基因之间的关联,应探讨基于影像组学分析肿瘤早期复发与肿瘤基因之间的相关性,以更好的为精准医学服务。③大多数患者有肝硬化背景,可能存在选择偏倚,且很难区分 HCC 的早期复发和新生 HCC。

综上所述,基于 CT 的影像组学模型可以有效预测 HCC 切除术后早期复发,从而为患者的临床个性化治疗策略提供指导。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391(10127): 1301-1314.
- [3] Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis[J]. Ann Surg, 2015, 261(5): 947-955.
- [4] Chan AWH, Zhong J, Berhane S, et al. Development of pre and post-operative models to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. J Hepatol, 2018, 69(6): 1284-1293.
- [5] 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(6): 1133-1144.
- [6] 许露露, 舒健, 杨春梅. MRI 纹理特征与肝细胞肝癌 Ki-67 表达的相关性[J]. 放射学实践, 2020, 35(9): 1127-1131.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236.
- [8] El-Sayes N, Vito A, Mossman K. Tumor heterogeneity: a great barrier in the age of cancer immunotherapy[J]. Cancers, 2021, 13(4): 806. [2021 Feb 15]. DOI: 10.3390/cancers13040806.
- [9] 王琦, 李建军, 孙坚萍, 等. 纤维蛋白原联合血小板-淋巴细胞比率对肝癌早期复发的预测价值[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35): 2781-2784.
- [10] 李洁, 杨君梅, 乔健, 等. 体素内不相干运动扩散加权成像对肝细胞癌根治性切除术后早期复发的预测价值[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(6): 422-425.
- [11] 王乐瑶, 马霄虹, 赵心明. 磁共振成像在预测肝细胞癌术后早期复发中的研究[J]. 放射学实践, 2021, 36(6): 803-806.
- [12] Akai H, Yasaka K, Kunimatsu A, et al. Predicting prognosis of resected hepatocellular carcinoma by radiomics analysis with random survival forest[J]. Diagn Interv Imaging, 2018, 99(10): 643-651.
- [13] Zhang W, Fang M, Dong D, et al. Development and validation of a CT-based radiomic nomogram for preoperative prediction of early recurrence in advanced gastric cancer[J]. Radiother Oncol, 2020, 145(4): 13-20.
- [14] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [15] Zhou W, Zhang L, Wang K, et al. Malignancy characterization of hepatocellular carcinomas based on texture analysis of contrast-enhanced MR images[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(5): 1476-1484.
- [16] Feng ST, Jia Y, Liao B, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular cancer: a radiomics model using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI[J]. Eur Radiol, 2019, 29(9): 4648-4659.
- [17] Renzulli M, Brocchi S, Cucchetti A, et al. Can current preoperative imaging be used to detect microvascular invasion of hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2016, 279(2): 432-442.
- [18] Thompson SM, Wells ML, Andrews JC, et al. Venous invasion by hepatic tumors: imaging appearance and implications for management[J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43(8): 1947-1967.
- [19] Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features[J]. Radiology, 2014, 273(1): 30-50.
- [20] Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4): 493-500.
- [21] 刘永倩, 赵新湘. 原发性肝细胞肝癌微血管浸润分级的危险因素预测[J]. 放射学实践, 2020, 35(11): 1453-1457.

(收稿日期: 2021-09-30 修回日期: 2022-01-15)

· 影像组学与人工智能专题 ·

血管内皮抑制素联合 TACE 对肝癌的疗效和 CT 纹理特征的影响

吕银章, 罗彦, 胡学梅, 王南

【摘要】 目的:探讨血管内皮抑制素联合经动脉导管化疗栓塞术(TACE)治疗 HCC 的疗效,及其对肿瘤组织 CT 纹理特征的影响。**方法:**搜集 89 例 HCC 患者的临床和 CT 资料。其中 37 例(观察组)接受血管内皮抑制素联合 TACE 治疗,52 例(对照组)接受常规 TACE 治疗。于治疗前 4 周内和治疗后 4~8 周内分别行三期动态增强 CT 检查。按 mRECIST 标准评价两组疗效。使用 FireVoxel 软件在两组患者治疗前、后门静脉期薄层 CT 图像上人工勾画病灶的全容积感兴趣区(VOI)后进行纹理分析,提取 16 个灰度直方图参数值。比较两组间疗效和治疗前、后灰度直方图参数值的差异。对于差异有统计学意义的纹理参数,采用 ROC 曲线分析其诊断效能,计算曲线下面积(AUC)。**结果:**疗效为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和稳定(SD)和进展者,在观察组中分别为 6、12 和 8 例,在对照组中分别为 4、10 和 14 例,两组疗效的差异有统计学意义($Z=-2.045, P<0.05$)。治疗后有 6 个灰度直方图参数值在两组之间的差异有统计学意义($P<0.05$),包括标准差、不均一性、峰度、熵、及第 90 和 95 百分位数。ROC 曲线分析结果显示熵、第 95 百分位数和标准差的诊断效能较高,AUC 分别为 0.701、0.677 和 0.670。**结论:**与单纯 TACE 治疗相比,血管内皮抑制素联合 TACE 治疗 HCC 可明显提高疗效,且肿瘤组织的纹理特征有一定差异。

【关键词】 肝细胞癌; 血管内皮抑制素; 纹理分析; 灰度直方图; 经动脉导管化疗栓塞术

【中图分类号】 R814.42; R735.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)04-0437-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.04.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The influence of endostatin combined with transcatheter arterial chemoembolization on the therapeutic

effect and CT textural features of hepatocellular carcinoma LV Yin-zhang, LUO Yan, HU Xue-mei, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital Affiliated to Huangzhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy of endostatin combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) and its effect on the CT texture features of tumor tissues. **Methods:** The clinical data and CT images of 89 patients with HCC were collected. 37 patients were treated with endostatin and TACE (observation group), and 52 patients were treated with conventional TACE (control group). All patients underwent three-phase dynamic enhanced CT examination within 4 weeks before TACE treatment and 4~8 weeks after TACE treatment. The therapeutic effect evaluation of the two groups was performed according to the Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) standard by comparing CT images before and after TACE treatment. The full-volume region of interest (VOI) was manually delineated on CT images of portal vein phase using FireVoxel software and 16 gray histogram parameters were obtained. Differences in therapeutic effect and gray histogram parameters between the two groups were compared using SPSS software. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic performance of the texture parameters with statistically significant and the areas under the curve (AUC) were calculated. **Results:** After the treatment, in the observation group, the tumors were found complete remission (CR) in 6 patients, partial remission (PR) in 12 patients, stable

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介: 吕银章(1984-), 男, 河南新乡人, 博士, 主治医师, 主要从事肝癌影像诊断和介入治疗工作。

通讯作者: 王南, E-mail: southernwang@sina.com

基金项目: 武汉市科技重大专项“卡脖子”技术攻关项目(2021022002023426); 国家自然科学基金(82001786)

(SD) in 8 patients and progression (PD) in 11 patients; and in the control group, the corresponding data was 4, 10, 14 and 24. The difference of curative effect between the two groups was of statistically significant ($Z = -2.045, P < 0.05$). There were statistically significant differences in 7 gray histogram parameters between the two groups, including standard deviation, heterogeneity, kurtosis, entropy, the 90th and 95th percentiles. ROC curve analysis showed that the AUC of the entropy, the 95th percentile and the standard deviation had the better diagnostic efficacy with the AUC of 0.701, 0.677 and 0.670, respectively. **Conclusion:** Compared with TACE alone, endostatin combined with TACE can improve the efficacy and change the texture features of HCC.

[Key words] Hepatocellular carcinoma; Endostatin; Texture analysis; Gray histogram; Transcatheter arterial chemoembolization

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在我国发病率和致死率均较高, 我国肝癌死亡病例数常年居全球第一^[1]。经动脉导管化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是 HCC 非根治性治疗中的主要方法, 近期疗效明确、创伤小且应用广泛。但 TACE 术后常发生残留、复发和转移等, TACE 术后残存的肿瘤细胞和诱导的肿瘤新生血管可能是肿瘤复发的影响因素。TACE 后肿瘤组织缺血、缺氧导致相关促血管生长因子增多, 其中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的升高可促进 HCC 组织微血管生长, 致使 HCC 侵袭性和转移能力增强^[2]。血管内皮抑制素是抗血管生成的靶向药物, 是 VEGF 受体的抑制剂。很多研究表明血管内皮抑制素联合 TACE 治疗 HCC 的疗效更好, 且不良反应并不增加^[3]。

纹理分析采用统计、模型和变换等方法对医学影像图像中的纹理基元信息进行处理, 计算出特征参数, 探索其蕴含的规律, 从而量化分析肿瘤的异质性^[4]。本研究试图分析血管内皮抑制素联合 TACE 对肿瘤组织纹理特征的影响, 通过对血管内皮抑制素联合 TACE 和单纯 TACE 两种方法治疗 HCC 后 CT 增强门静脉期图像进行纹理分析, 对比两组中 HCC 病灶的纹理参数, 以明确不同的治疗方法对肿瘤异质性的影响。

材料与方法

1. 一般材料

将 2012 年 9 月—2020 年 1 月在本院初诊为 HCC 且随后采用血管内皮抑制素联合 TACE 治疗的 37 例患者作为观察组。纳入标准: ①按照 2019 年版《原发性肝癌诊疗规范》(后文简称《规范》) 中临床诊断标准明确诊断或肝穿刺活检病理检查证实为 HCC; ②符合《规范》中 TACE 治疗适应证, 且不符合外科手术适应证, 或者患者及其代理人不愿意接受手术治疗; ③采用美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative On-

cology Group, ECOG) 提出的功能状态评分来评估患者的全身情况, 体能评分为 0~2 分, 肝功能 Child-Pugh 评分为 A 或 B 级; ④初次治疗方案为血管内皮抑制素联合 TACE 治疗; ⑤TACE 治疗的靶病灶中有最长径 ≥ 5 cm 的病灶; ⑥TACE 治疗前 4 周内和治疗后 4~8 周内均完成了 CT 三期动态增强扫描, 有治疗前和治疗后 1.25 mm 层厚的薄层 CT 图像。排除标准: ①在治疗前 CT 动脉期图像上 HCC 病灶无明显强化; ②确诊 HCC 时已经发现了远处转移, 如肺转移、骨转移等; ③TACE 治疗的所有靶病灶最长径小于 5 cm; ④从发病至 CT 复查的这段时间内, 接受了除 TACE 之外的其它抗肿瘤治疗方法, 包括口服靶向药物、外科切除术、肝移植手术、局部消融治疗和放疗等; ⑤治疗前、后无 CT 检查图像, 或仅为平扫图像, 或 CT 图像质量不佳, 或层厚不符合要求。

将同期在本院初诊为 HCC、初次主要治疗方法为 TACE 但未联合血管内皮抑制素的 52 例患者作为对照组纳入本研究。除第④条纳入标准外, 其它纳入和排除标准与观察组相同。

所有病人在接受治疗前签署知情同意书。

2. TACE 操作步骤

用导管或微导管超选择性插管至肿瘤每一支供血动脉内, 缓慢推注超液化碘油和洛铂混合成的乳剂进行化疗栓塞, 超液化碘油用量不超过 20 mL, 洛铂用量不超过 50 mg。化疗药物推注完成后, 将导管或微导管置于肿瘤供血动脉主干, 观察组给予适量的明胶海绵颗粒和 15 mg 血管内皮抑制素的混悬液进行栓塞, 对照组仅给予适量明胶海绵颗粒进行栓塞。

3. CT 扫描方法

使用 GE LightSpeed VCT 型 CT 扫描仪, 治疗前和治疗后均在屏气状态下行三期动态增强 CT 扫描, 扫描范围自膈顶至肝下缘水平。扫描参数: 20 kV, 250 mA, 层厚 5.00 mm, 层距 5.00 mm, 矩阵 512×512 。使用碘普罗胺注射液 (370 mg I/mL) 作为对比剂, 总量按 $[\text{身高}(\text{cm}) - 100 + \text{体重}(\text{kg})] / 2$ 的公式计

算,使用高压注射器经肘静脉留置针给药,再给予生理盐水 25 mL,对比剂和生理盐水的注射流率均为 3.0 mL/s。采用智能追踪技术,监测 ROI 置于腹主动脉搏管内,当 ROI 的 CT 值达 120 HU 时立即启动动脉期扫描,30 s 后扫描门静脉期,200 s 后扫描延迟期。扫描结束后采用 1.25 mm 层厚进行薄层重建。

4. 图像纹理分析及评价

采用 FireVoxel 软件(Build 257A-362; <https://wp.nyu.edu/firevoxel/>或 <https://firevoxel.org/>)对治疗前、后 CT 增强门静脉期 1.25 mm 薄层图像进行纹理分析。ROI 的勾画由两位放射科医师协商一致后完成,两位医师均具有 3 年以上腹部放射诊断工作经验且对患者的预后情况不知情。在最大靶病灶的所有层面勾画 ROI,经后处理融合形成病灶的容积 ROI(图 1a~b)。在勾画 ROI 过程中,手动剔除病灶中的大片状液化坏死区域和明确的大血管。治疗后图像在 ROI 勾画完成后,基于 CT 值分割 ROI(软件操作工具: Split ROI with Threshold),取 CT 值低于 200 HU 的体素值,舍弃 CT 值大于 200 HU 的体素,以剔除碘油沉积的影响(图 1c~d)。基于治疗前、后的 CT 图像,分别获得 16 个灰度直方图参数:平均数、标准差、不均一性、偏度、峰度、熵、最小值、最大值、中位数及第 5、10、25、50、75、90 和 95 百分位数(percentile, Pk)。FireVoxel 软件为运算方便,在原始 CT 值的基础上相应增加 1024 HU,故本论文结果中所有统计图表,均为增加了 1024 HU 后的数值。

5. TACE 治疗的疗效评价

疗效判定由两位具有 3 年以上腹部放射诊断经验的医师按照修订版实体瘤疗效评估标准(the modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)标准独立完成,结果不一致时请一位具有 10 年以上腹部放射诊断经验的医师参与会诊,协商达成一致意见。这 3 位医师均未参与 ROI 勾画过程,且对患

者的预后情况不知情。mRECIST 将肿瘤对治疗的反应分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病进展(progressive disease, PD)和疾病稳定(stable disease, SD)。有效率(response rate, RR)为在复查时间点 CR 和 PR 患者占患者总数的比例。

6. 统计学处理

使用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。对治疗前、后两组之间各项灰度直方图参数进行比较。计数资料的组间比较采用卡方检验;对计量资料,先采用 Shapiro-Wilk 检验分析各项参数的正态性,符合正态分布者用均数±标准差表示,不符合正态分布者采用中位数表示,符合正态分布者组间比较采用独立样本 *t* 检验,不符合者采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。对有统计学意义的参数,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析其诊断效能,计算曲线下面积(AUC)和最大约登指数(Youden's index)。

结 果

1. 两组患者一般特征的比较

观察组 37 例,其中男 36 例,女 1 例;年龄 15~74 岁,平均(50.19±13.05)岁。对照组 52 例,其中男 46 例,女 6 例;年龄 34~81 岁,平均(53.13±11.42)岁。两组共 89 例,男 82 例,女 7 例;年龄 15~81 岁,平均(51.91±12.14)岁。两组患者在接受 TACE 治疗前一般特征的比较结果见表 1。两组之间性别、肝炎情况、AFP、病灶数目、门静脉瘤栓和肝硬化的比较采用卡方检验;两组的年龄均符合正态分布,组间采用独立样本 *t* 检验;两组的病灶体积均不符合正态分布,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。两组患者一般情况的差别均无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 两组患者疗效的比较

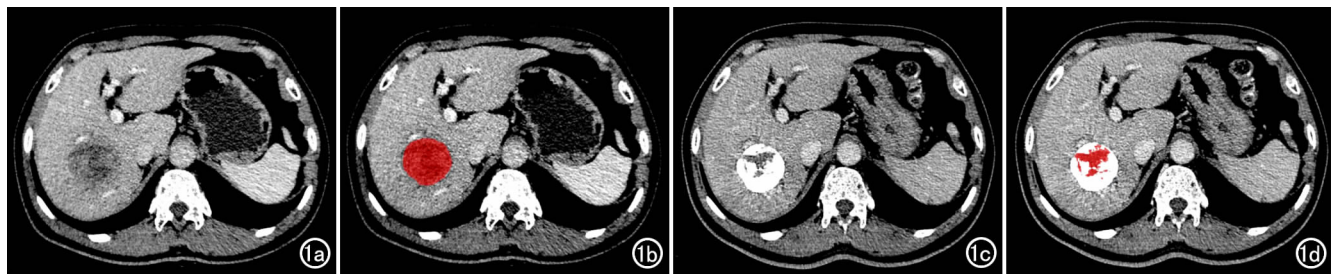


图 1 HCC 患者,男,55 岁,丙肝,治疗前 AFP 阴性。a)TACE 治疗前门静脉期薄层 CT 图像,显示肝右叶类圆形低密度病灶;b)图 a 上勾画 ROI 后的图像,ROI 为红色;c)血管内皮抑制素联合 TACE 治疗后 CT 增强门静脉期图像,病灶内可见碘油沉积的致密高密度影,仅部分中心区域无碘油沉积;d)在图 c 上勾画 ROI 后,基于 CT 值分割 ROI,CT 值大于 200HU 的白色区域为碘油沉积区,小于 200HU 的红色区域为最终 ROI,对最终 ROI 进行纹理分析。

两组患者疗效的对比见表 2。观察组有效率为 48.65% (18/37), 对照组为 26.92% (14/52), 两组间疗效的差异有统计学意义 ($Z=-2.045, P=0.041<0.05$)。

表 1 两组患者 TACE 治疗前一般特征的比较

一般特征	观察组	对照组	统计量	P 值
性别(男/女)	36/1	46/6	3.268	0.114
年龄/岁	50.19±13.05	53.13±11.42	-1.129	0.262
肝炎情况/例			4.247	0.086
无	4	12		
乙肝	31	40		
丙肝	2	0		
AFP/例			-0.573	0.567
阴性	8	10		
>0 且<400ng/mL	5	13		
>400ng/mL	24	29		
病灶体积/cm ³	218.42*	295.76*	-0.747	0.457
病灶数/例			0.009	0.926
单发	21	29		
多发	16	23		
门静脉癌栓/例	11	18	0.235	0.628
肝硬化/例	17	17	1.609	0.205

注：* 病灶体积的数据不符合正态分布，采用中位数表示。

表 2 两组患者治疗效果的比较 /例

疗效	观察组	对照组
CR	6(16.22%)	4(7.69%)
PR	12(32.43%)	10(19.23%)
SD	8(21.62%)	14(26.92%)
PD	11(29.73%)	24(46.15%)

注：括号内为组内构成比。

3. 两组灰度直方图参数的比较

治疗前、后观察组和对照组纹理参数的比较结果见表 3。治疗前两组之间仅最大值的差异有统计学意义 ($P=0.006$), 其它参数的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组之间标准差、不均一性、峰度、熵、P90 和 P95 值的差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

4. ROC 曲线分析

对组间差异有统计学意义的 7 个直方图参数采用

ROC 曲线分析其诊断效能, 结果见表 4 和图 2~3。治疗前直方图参数中最大值的 AUC 为 0.671, 当截断值为 1210.000 时, 约登指数最大, 为 0.478, 对应的敏感度和特异度分别为 0.784 和 0.694。治疗后的 6 个直方图参数中, 以熵的 AUC 最大(为 0.701), 其阈值为 3.945 时, 约登指数最大(为 0.369), 对应的敏感度和特异度分别为 0.811 和 0.558。

表 4 有统计学意义的直方图参数的诊断效能指标值

参数	AUC	阈值	最大约登指数	敏感度	特异度
治疗前					
最大值	0.671	1210.000	0.478	0.784	0.694
治疗后					
标准差	0.670	35.346	0.338	0.838	0.500
不均一性	0.661	0.032	0.311	0.811	0.500
峰度	0.652	-0.131	0.310	0.675	0.635
熵	0.701	3.945	0.369	0.811	0.558
P90	0.651	1178.500	0.352	0.622	0.730
P95	0.677	1192.000	0.357	0.703	0.654

讨 论

TACE 除了是中晚期 HCC 的标准治疗方法之一^[5], 还适用于多种情况, 如等待肝移植期、降期使部分患者重获手术机会、外科切除术后的辅助治疗、外科切除术后复发灶以及门静脉癌栓但无其它疗效明确的方法可选择等情况^[6-10]。TACE 治疗 HCC 的主要机制是栓塞血管使肿瘤细胞缺血坏死和化疗药物对肿瘤细胞的杀灭效果。TACE 治疗后发生肿瘤残留或复发、转移可能与 HCC 供血动脉栓塞后肿瘤组织缺血、缺氧导致相关促血管生长因子增多有关。TACE 应用广泛但仍有许多不足之处, 提高 TACE 疗效意义重大。有研究者将抗血管生成药物和 TAE 联合, 在动物实验上取得了提高疗效的结果^[11]。多项研究将索拉非尼联合 TACE 用于治疗肝癌患者, 取得了延长疾

表 3 治疗前、后两组灰度直方图参数的比较

参数	治疗前		P 值	治疗后		P 值
	观察组	对照组		观察组	对照组	
平均数	1101.191±17.091	1097.282±15.712	0.275	1124.558±25.927	1118.830±18.889	0.257
标准差	26.908±4.996	26.027±5.219	0.432	41.670±6.807	37.029±8.507	0.007
不均一性	0.024±0.005	0.024±0.005	0.470	0.037±0.006	0.033±0.007	0.008
偏度	-0.067	-0.007	0.084	0.028	0.117	0.851
峰度	0.171±0.366	0.062±0.379	0.185	-0.178	0.251	0.015
熵	3.686±0.256	3.670±0.195	0.735	4.072±0.181	3.941±0.192	0.002
最小值	975.757±31.928	982.082±26.646	0.320	928.000	929.500	0.942
最大值	1228.000	1207.000	0.006	1223.000	1223.000	0.295
中位数	1101.000	1094.000	0.159	1122.8378±28.900	1118.000±20.024	0.383
P5	1056.297±19.111	1054.388±15.705	0.613	1057.973±24.209	1057.750±17.784	0.962
P10	1066.486±19.029	1063.816±15.857	0.480	1071.432±24.933	1070.962±16.911	0.921
P25	1083.297±18.626	1079.653±16.318	0.337	1093.730±26.943	1092.500±17.464	0.808
P50	1101.000	1094.000	0.159	1121.243±28.948	1116.615±20.294	0.406
P75	1119.351±17.127	1114.959±16.478	0.232	1151.622±30.611	1141.480±24.641	0.087
P90	1135.162±16.702	1130.408±17.603	0.209	1191.000	1166.000	0.015
P95	1144.432±17.123	1139.735±18.731	0.236	1205.000	1184.500	0.004

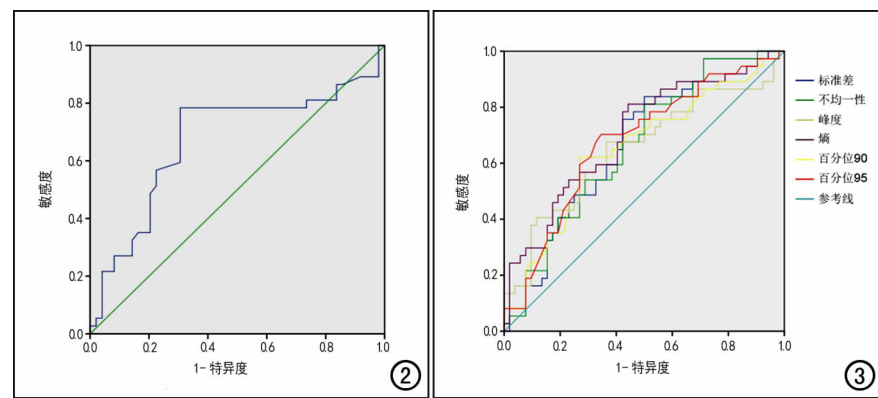


图2 治疗前直方图参数中最大值的 ROC 曲线, AUC 为 0.671。

图3 TACE 治疗后的组间差异有统计学意义的有 6 项灰度直方图参数的 ROC 曲线, 以熵的 AUC 最大, 为 0.701。

病进展时间和提高生存获益的效果^[12-13]。本研究中观察组患者的早期疗效优于单纯 TACE 治疗的对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 这一结果与国内外多项研究结果基本一致^[3,14,15], 这些研究发现血管内皮抑制素联合 TACE 在提高疗效的同时, 还能降低术后复发率, 且术后不良反应并不增加。

纹理分析可以用于 HCC 的筛查、诊断、鉴别诊断及临床分级、分期和决策, 可以用于预测和评价外科切除术、TACE 治疗及靶向药物等的疗效和预后^[16-23]。本研究中对对比分析了血管内皮抑制素联合 TACE 与单纯 TACE 治疗后门静脉期 CT 图像上 HCC 病灶的灰度直方图纹理参数, 以观察在 TACE 治疗中使用血管内皮抑制素对 HCC 肿瘤组织异质性的影响, 结果显示两组之间多个灰度直方图参数的差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明血管内皮抑制素联合 TACE 能改变肿瘤异质性, 这些改变可以表现为纹理特征的变化, 从而被灰度直方图参数所反映。洪之海等^[24]进行的一组单臂研究表明, 基于治疗后 CT 纹理分析建立的影像组学模型是可以评价血管内皮抑制素联合其他药物治疗非小细胞肺癌的疗效的。

本研究选取 CT 门静脉期图像进行纹理分析。多项研究的结论表明增强 CT 门静脉期图像的纹理分析, 可以反映 HCC 的肿瘤异质性, 为预测疗效、预测手术切除术后生存期、预测早期复发等方面提供帮助^[22,25-28]。黄燕琪等^[29]的研究表明, 纹理分析在鉴别肝内病灶的良、恶性方面, 增强图像优于平扫图像, 门静脉期图像优于动脉期和延迟期图像。Ng 等^[30]认为, 全体积数据的纹理分析能更准确地反映肿瘤的异质性。故本研究中选择全体积数据进行纹理分析。Echegaray 等研究^[31]发现最大内切圆法与人工手动分割病灶获得的纹理参数值具有很好的相关性, 勾画 ROI 时不纳入病灶边缘(不能确定为病灶部分)是通

用的做法, 但 TACE 术后病灶复发或进展以及残留的肿瘤中反而可能是病灶边缘的血供更丰富, 这一矛盾及其对 ROI 勾画的影响有待进一步研究。此前几乎没有关于传统碘油栓塞 TACE 治疗后 CT 图像纹理分析的报道。高密度的碘油会干扰灰度直方图参数值, 本研究选择通过 CT 值的方法剔除碘油沉积的影响。采用 200 HU 的 CT 值作为阈值是否准确, 是否存在更好的剔除碘油沉积的方法, 有待进一步的探索和研究。本研究采用的纹理分析方法是灰度直方图, 后续研究中倘若能使用更多的

纹理分析方法, 提取二阶、高阶或其它基于变换和模型的纹理特征, 可能可以获得更多、诊断效能更高的信息。

本研究的不足之处: ①仅为回顾性研究; ②病例数有限, 肝癌患者的个体异质性和肿瘤内部异质性都很大, 但病例筛选和病灶 ROI 的手动勾画需要花费大量的时间和精力, 后续研究将开展大样本影像组学研究。总之, 血管内皮抑制素联合 TACE 治疗, 可以提高疗效, 可以改变治疗后 HCC 病灶的纹理特征。

参考文献:

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145–1158.
- [2] Li X, He G, Su F, et al. Regorafenib-loaded poly (lactide-co-glycolide) microspheres designed to improve transarterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Asian J Pharm Sci, 2020, 15(6): 739–751.
- [3] Zhang YQ, Zhao F, Song L, et al. Systematic review and meta-analysis of endostar combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) versus TACE alone for hepatocellular carcinoma[J]. J Evid Based Complementary Altern Med, 2017, 22(4): 883–891.
- [4] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J/OL]. Nat Commun, 2014, 5: e4006. [2014 Jun 3]. DOI: 10.1038/ncomms5006.
- [5] 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(1): 1–20.
- [6] Kulik L, Heimbach JK, Zaem F, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 381–400.
- [7] Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, et al. Cytoreduction and sequential resection for surgically verified unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation with analysis of 72 patients[J]. World J Surg,

- 1995,19(6):784-789.
- [8] Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, et al. Treatment of unresectable primary liver cancer; with reference to cytoreduction and sequential resection[J]. *World J Surg*, 1995, 19(1): 47-52.
- [9] Ren ZG, Lin ZY, Xia JL, et al. Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor; a retrospective control study[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(19): 2791-2794.
- [10] Silva JP, Berger NG, Tsai S, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis; a systematic review and meta-analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(8): 659-666.
- [11] Jiang H, Meng Q, Tan H, et al. Antiangiogenic therapy enhances the efficacy of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(2): 416-424.
- [12] Abdel-Rahman O, Elsayed ZA. Combination trans arterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib for the management of unresectable hepatocellular carcinoma; a systematic review of the literature[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(12): 3389-3396.
- [13] Arizumi T, Ueshima K, Minami T, et al. Effectiveness of sorafenib in patients with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) refractory and intermediate-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2015, 4(4): 253-262.
- [14] 林福煌, 林碧泉, 吴宁, 等. 原发性肝癌经肝动脉化疗栓塞术前使用静脉持续泵入恩度治疗的临床疗效[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2018, 39(3): 497-501.
- [15] 赵建国, 王挺, 赵中伟, 等. 重组人血管内皮抑制素联合肝动脉栓塞化治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. *温州医科大学学报*, 2016, 46(04): 245-248.
- [16] Raman SP, Schroeder JL, Huang P, et al. Preliminary data using computed tomography texture analysis for the classification of hypervascular liver lesions; generation of a predictive model on the basis of quantitative spatial frequency measurements; a work in progress[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2015, 39(3): 383-395.
- [17] 宋文龙, 郭大静, 陈倩羽, 等. 基于 MR 增强图像肝细胞癌直方图纹理分析[J]. *放射学实践*, 2019, 34(12): 1348-1353.
- [18] 韩瑞, 黄璐, 董进, 等. 基于 DCE-CT 的 MaZda 纹理分析技术在鉴别肝脏良恶性病变中的价值及最佳效能分析[J]. *放射学实践*, 2019, 34(8): 847-851.
- [19] Zhang J, Liu X, Zhang H, et al. Texture analysis based on preoperative magnetic resonance imaging (MRI) and conventional MRI features for predicting the early recurrence of single hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *Acad Radiol*, 2019, 26(9): 1164-1173.
- [20] Hui T, Chuah TK, Low HM, et al. Predicting early recurrence of hepatocellular carcinoma with texture analysis of preoperative MRI; a radiomics study[J]. *Clin Radiol*, 2018, 73(12): 1011-1056.
- [21] Kloth C, Thaiss WM, Kargel R, et al. Evaluation of texture analysis parameter for response prediction in patients with hepatocellular carcinoma undergoing drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) using biphasic contrast-enhanced CT image data; correlation with liver perfusion CT[J]. *Acad Radiol*, 2017, 24(11): 1352-1363.
- [22] Mule S, Thieffin G, Costentin C, et al. Advanced hepatocellular carcinoma; pretreatment contrast-enhanced CT texture parameters as predictive biomarkers of survival in patients treated with sorafenib[J]. *Radiology*, 2018, 288(2): 445-455.
- [23] Ahn SJ, Kim JH, Park SJ, et al. Hepatocellular carcinoma; preoperative gadoteric acid-enhanced MR imaging can predict early recurrence after curative resection using image features and texture analysis[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(2): 539-548.
- [24] 洪之海. DCE-MRI 和 CT 放射组学评估分子靶向药物治疗非小细胞肺癌的疗效[D/OL]. 浙江大学, 2018-03-01. https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CMFD&dbname=CMFD201802&filename=1018221311.nh&uniplatform=NZKPT&v=kfDOyXcWnPMXeb0F_ryud5U12uhB2kUTsc0bupLuLHd3ei4qGBfI5uoT2UAojcM.
- [25] Brenet DL, Mule S, Tenenhaus A, et al. Hepatocellular carcinoma; CT texture analysis as a predictor of survival after surgical resection[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(3): 1231-1239.
- [26] Zhou Y, He L, Huang Y, et al. CT-based radiomics signature; a potential biomarker for preoperative prediction of early recurrence in hepatocellular carcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(6): 1695-1704.
- [27] 陈舒婷. 基于 CT 的影像组学在肝细胞癌病理分级及肝切除术预后预测的应用研究[D/OL]. 南方医科大学, [2017-03-17]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CMFD&dbname=CMFD201801&filename=1017235079.nh&uniplatform=NZKPT&v=tmswUG78_6yTsWyri8oYcf4ai7T8Hvbv62rYbKjuuEA1_hK1Ybo9jC0S_wLiXx5.
- [28] Bakr S, Echegaray S, Shah R, et al. Noninvasive radiomics signature based on quantitative analysis of computed tomography images as a surrogate for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma; a pilot study[J/OL]. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2017, 4(4): e041303. [2017 Oct]. DOI: 10.1117/1.JMI.4.4.041303.
- [29] 黄燕琪, 马泽兰, 何兰, 等. 基于 CT 图像的纹理分析鉴别肝脏实性局灶性病变[J]. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24(4): 289-292.
- [30] Ng F, Kozarski R, Ganeshan B, et al. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis; can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(2): 342-348.
- [31] Echegaray S, Gevaert O, Shah R, et al. Core samples for radiomics features that are insensitive to tumor segmentation; method and pilot study using CT images of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2015, 2(4): e41011. DOI: 10.1117/1.JMI.2.4.041011. Epub 2015 Nov 18.

(收稿日期: 2021-12-30 修回日期: 2022-02-27)

· 影像组学与人工智能专题 ·

心肌桥近端冠脉狭窄程度预测模型的建立及其临床应用价值

刘东婷, 哈达, 温兆赢, 张楠, 刘家祎

【摘要】 目的:探讨基于传统 logistic 回归分析和机器学习方法建立心肌桥(MB)近端冠脉狭窄程度预测模型的可行性及其临床应用价值。**方法:**选取 2019 年 10 月—2021 年 5 月在本院行冠状动脉 CTA 及侵入性冠状动脉造影(ICA)检查并确诊存在 MB 的 152 例患者作为研究对象,将患者按照 7 : 3 随机分为训练集(107 例)和验证集(45 例)。选取 16 个临床和影像特征为模型输入变量,以 ICA 检查获得的心肌桥所在血管近段狭窄程度(轻度与中重度)作为二分类输出变量,采用传统 logistic 回归分析和基于不同分类算法的机器学习方法构建了 12 个预测模型,采用 ROC 曲线分析各模型的诊断效能并进行验证。对 logistic 回归预测模型中的 16 个特征进行重要度排序,对最重要的 3 个特征在轻度组和中重度组间的差异进行统计学分析。最后,在验证集中比较了传统 logistic 回归预测模型与 CTA 医师阅片分析对评估心肌桥所在血管近段狭窄程度的效能。**结果:**12 种分类预测模型的预测性能均较好,AUC 介于 0.7 至 0.9 之间。其中以传统 logistic 回归模型的预测效能最佳,其在训练集和验证集中的 AUC 分别为 0.923 和 0.872,在验证组中的诊断符合率(ACC)为 0.844;此模型中各项特征的重要度排序结果显示,心肌桥所在血管近段 CTA 狭窄程度、心肌桥所在血管近段斑块类型及心肌桥所在血管远段管腔 CT 值是预测心肌桥所在血管近段造影狭窄程度的最重要的 3 个特征。与基于 CTA 图像的两放射科医师视觉评估结果相比,传统 logistic 回归模型的诊断效能更优(ACC 分别为 0.800、0.756 和 0.844)。**结论:**基于临床和影像特征建立的传统 logistic 回归模型能有效预测心肌桥所在血管近段狭窄程度,优于基于 CTA 的人工阅片方法,可提高对 MB 患者筛查和诊断的准确性,具有一定的临床应用价值。

【关键词】 心肌桥; 壁冠状动脉; 动脉粥样硬化; 人工智能; 预测模型

【中图分类号】 R814.42; R543.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)04-0443-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.04.006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Establishment of the prediction models of stenosis degree in the proximal coronary of myocardial bridge and their application value LIU Dong-ting, HA Da, WEN Zhao-ying, et al. Department of Radiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China

【Abstract】 Objective: To establish prediction models based on the traditional logistic regression method and machine learning method, and to investigate the feasibility and application value of the models in predicting the degree of stenosis in the proximal coronary segment of MB. **Methods:** A total of 152 patients in Anzhen Hospital diagnosed as MB by coronary computed tomography angiography (CCTA) and invasive coronary angiography (ICA) from October 2019 to May 2021 were included in this study, and they were randomly divided into training set ($n=107$) and validation set ($n=45$) according to a ratio of 7 : 3. Sixteen clinical and imaging features were selected as model input variables, stenosis severity of proximal coronary of MB (mild vs. moderate to severe) obtained by ICA was used as the binary output variable, twelve classification prediction models were constructed using traditional logistic regression analysis and machine learning method based on different classification algorithm. ROC curve was used to analyze the diagnostic efficacy of the models and verify in the validation

作者单位: 100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院/北京市心肺血管疾病研究所医学影像科(刘东婷、温兆赢、张楠、刘家祎); 215000 苏州,影诺高科技(苏州)有限公司(哈达)

作者简介: 刘东婷(1981—),女,河南濮阳人,副主任医师,主要从事心血管影像诊断和研究工作。

通讯作者: 刘家祎, E-mail: ljy76519@163.com

基金项目: 北京市医院管理中心“青苗”计划(QML20190607)

set. Then, the importance of 16 features in the logistic regression prediction model was ranked, and the most important 3 features were selected out, and the difference of them between mild group and moderate to severity group was analyzed. Finally, the differences in the evaluation result of stenosis severity in proximal coronary of MB between traditional logistic regression prediction model and CTA by two radiologists were compared in validation set. **Results:** The prediction performance of 12 classification prediction models was good, the AUC ranged from 0.7 to 0.9. The diagnostic efficacy of traditional logistic regression model was the best, with AUC of 0.923 and 0.872 in training set and verification set respectively, and accuracy (ACC) of 0.844 in the verification set. The stenosis severity in proximal coronary of MB on CTA, the plaque type of the proximal coronary segment of MB and the CT value in the distal coronary of the MB were the three most important features in the logistic regression model. Furthermore, the traditional logistic regression model performed better than the visual evaluation based on CTA images by two senior radiologist (ACC=0.844, 0.800 and 0.756, respectively). **Conclusion:** The prediction model based on traditional logistic regression method and deep learning method can predict the stenosis severity of the proximal coronary segment of MB, which is beneficial for distinguishing patients with MB who has a high risk of atherosclerosis in the early phase, and has some clinical value in improving the diagnostic accuracy of MB.

【Key words】 Myocardial bridge; Mural coronary artery atherosclerosis; Artificial intelligence; Prediction model

心肌桥(myocardial bridge, MB)是最常见的先天性冠状动脉变异^[1],指冠状动脉在胚胎发育过程中原始冠脉小梁网动脉未能被外化,类似于“隧道”样穿过心肌的心外膜侧,将这一段被心肌包绕的冠状动脉称为壁冠状动脉(mural coronary artery, MCA)^[2],其表面覆盖的心肌则称为心肌桥。心肌桥可通过对 MCA 的直接压迫,引起其远端心肌血流储备减少,有效灌注减少,导致心肌缺血,缺血程度与 MCA 的狭窄长度及程度相关。同时心肌桥还与动脉粥样硬化发生率的增加相关,能促进患者心肌桥近段冠脉腔内斑块的发生和发展,从而可诱发严重不良心血管事件^[3-4]。近年来随着检查技术的提高,已逐步认识到 MB 对 MCA 的形态学和血流动力学有一定影响。

临床上 MB 患者均因不同程度的胸痛或胸闷被临床疑诊为冠心病而接受冠状动脉 CT 血管成像(coronary computed tomography angiography, CCTA)或侵入性冠状动脉造影(invasive coronary angiography, ICA)检查^[5]。CCTA 能直观地显示冠状动脉的走行而明确诊断 MB,不易受其它因素的影响。ICA 诊断心肌桥的典型征象为“挤奶效应”,即在收缩期管腔受压迫而在舒张期恢复正常,但这是一种间接征象,可能导致漏诊^[6-7]。如果 CCTA 和超声检查能准确评估心肌桥所在血管近段狭窄程度及 MCA 狭窄程度,对临床治疗方案的制订有重要意义,而且可避免不必要的 ICA 检查。本研究基于临床和影像的 16 个特征,构建传统逻辑回归预测模型和 11 种机器学习预测模型(共 12 种),预测心肌桥所在血管近段狭窄程度,以 ICA 诊

断结果为金标准,比较这些模型的预测效能,并评价其在冠心病风险评估中的可行性及临床应用价值。

材料与方法

1. 研究对象

研究对象为 2019 年 10 月—2021 年 5 月在本院接受 CCTA 及 ICA 检查并确诊存在 MB 的 152 例患者,对其影像及临床资料进行回顾性分析。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②影像检查图像质量良好;③临床资料完整。排除标准:①图像质量未达到诊断要求;②既往行经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植术者。本研究经本院伦理委员会批准。

2. 检查方法

冠状动脉 CTA 检查使用 Siemens Somatom Definition FLASH 双源 CT 机和回顾性心电门控。所有检查者无心率限制,并且在 CCTA 检查前未服用降低心率的药物。扫描参数:120~135 kV, 350~450 mA, 层厚 0.5 mm, 0.28 s/r, 准直器宽度 128i $\times$ 0.6 mm, 根据心率自动调节螺距,扫描范围自气管分叉下 1 cm 处至膈下 1 cm 处。使用双通道高压注射器经肘前静脉推注浓度非离子型等渗对比剂碘克沙醇注射液(320 mg I/mL),注射流率 5.0~5.5 mL/s,剂量 0.9 mL/kg,随后以相同流率注射 0.9%生理盐水 30 mL。使用后处理软件 Vitrea Workstation 对原始扫描数据进行后处理及分析,采用容积再现(VR)、多平面重组(MPR)及曲面重组(CPR)等方法对收缩期图像进行图像重组。由两位工作经验丰富的副主任医师

在未知 ICA 结果的情况下对 CTA 图像进行分析和诊断。

ICA 检查使用 GE IGS740 数字减影血管造影机,经桡动脉或股动脉途径插入多功能造影导管,按标准 Judkins 法进行冠脉造影,多体位投照充分显示不同程度的冠脉病变。采用荷兰 Pie Medical Imaging 公司冠脉造影定量分析(QCA)软件对造影图像进行分析。在收缩期观察壁冠状动脉受压及狭窄程度,在心脏收缩期某段冠状动脉在两个以上投照角度均显示为狭窄而在心脏舒张期该段冠状动脉血流恢复正常,即表现为“挤奶效应”,是诊断心肌桥的依据。心肌桥所在血管近段狭窄为固有狭窄,其狭窄程度在收缩期和舒张期不变,以显示直径最狭窄的投照角度作为狭窄程度判断的依据。采用国际通用的目测直径法进行狭窄程度分级。由两位从事介入工作 10 年以上的放射科医师共同进行分析和诊断,经讨论达成共识后记录检查结果。

3. 模型训练

将 16 个临床和影像特征用于训练模型,其中 8 个为 CTA 特征,包括肌桥位置、肌桥深度、肌桥长度、肌桥近段冠脉管腔 CT 值、肌桥远端冠脉管腔 CT 值(指标 A)、MCA 狭窄程度、肌桥所在血管近段冠脉内斑块类型及肌桥所在血管近段冠脉狭窄程度(记录为征象 B)。冠状动脉狭窄程度按照 SCCT 指南进行分级评估:无狭窄为正常(0 级),管径狭窄率< 25%为轻度狭窄(1 级),管径狭窄率 25%~49%为轻度狭窄(2 级),管径狭窄率 50%~69%为中度狭窄(3 级),管径狭窄率 70%~99%为重度狭窄(4 级),管径狭窄率 100%即血管闭塞(5 级)^[8];其中,0~2 级为轻度组,3~5 级为中重度组。将斑块类型分为 4 类:P0 为无斑块,P1 为非钙化斑块,P2 为混合斑块,P3 为钙化斑块。模型中还纳入了 2 个超声特征(左室大小和左室射血分数)和 6 个临床特征(性别、年龄、血压、吸烟史、糖尿病和高血脂症)。预测指标为心肌桥所在血管近段狭窄程度(造影检查结果)。

模型训练和测试使用依图医疗公司的 YITU AI Enabler 机器学习平台。模型训练和测试过程如下:首先,通过 z-score 公式将患者 16 个特征的值进行标准化,随后将 152 例患者随机分为训练集(n=107,包括轻度组 55 例和重度组 52 例)和验证集(n=45,包括轻度组 23 例和重度组 22 例)。使用基于传统逻辑回归方法和 11 种机器学习方法的 12 种分类算法分别构建了 12 个预测模型,构建模型过程中使用 10 倍交叉验证,并且使用网格搜寻法进行参数优化。

4. 统计学分析

使用 SAS9.4 和 R3.5.1 软件进行统计分析。将检查者基本情况进行一般描述性统计分析,计量资料采用均数±标准差或中位数(四分位数间距)表示,计数资料以率(%)表示。计量资料的组间差异分析采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验,计数资料组间差异性分析采用 Fisher 确切概率法,以 P<0.05 为差异有统计学意义。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 12 个模型的预测效能进行评估,计算 ROC 曲线下面积(AUC)、阈值及相应的诊断符合率、敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值;以 AUC 最大的模型作为最终模型,计算此模型中各特征的重要度。

结 果

1. 患者一般资料

152 例患者中,男 111 例,女 41 例;年龄 29~79 岁,平均(51±8)岁。DSA 和 CTA 检查显示心肌桥位于前降支 138 例(90.79%),其中 94.21%位于中段,5.79%位于远段;位于左旋支 10 例(6.57%);位于右冠状动脉 4 例(2.64%)。

2. 模型的诊断效能

将 ICA 检查结果建立的二分类变量(0~2 级为轻度,3~5 级为中重度)作为输出结果,16 个临床和影像指标作为输入变量,基于训练集的样本数据,分别采用传统的逻辑回归分析和基于不同分类算法的机器学习

表 1 12 种机器学习预测模型在验证集中的诊断效能指标值

模型类型	AUC	约登指数	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
逻辑回归	0.8720	0.7283	0.8235	0.9048	0.8636	0.8973
高斯过程分类	0.8601	0.7171	0.7647	0.9524	0.8333	0.9086
线性判别分析	0.8592	0.6806	0.8235	0.8571	0.8235	0.8571
多层感知机	0.8464	0.6595	0.8024	0.8571	0.8000	0.8333
随机森林	0.8488	0.6330	0.8235	0.8095	0.8500	0.7778
随机梯度下降	0.8438	0.6283	0.8235	0.8048	0.8050	0.7836
朴素贝叶斯	0.8496	0.5842	0.7747	0.8095	0.7595	0.8147
最近邻算法	0.8468	0.5742	0.7647	0.8095	0.7495	0.8147
决策树	0.8387	0.5443	0.7824	0.7619	0.7889	0.7500
二次判别分析	0.8207	0.5395	0.7647	0.7748	0.7667	0.7261
有限半径的近邻分类	0.7927	0.5107	0.7059	0.8048	0.7071	0.7417
支持向量机	0.7199	0.4200	0.7058	0.7142	0.6667	0.7500

方法构建了 12 个预测模型,各模型在验证集中的预测效能指标值见表 1。12 个模型的预测效能均较好,AUC 介于 0.7 至 0.9 之间。其中,以支持向量机模型的 AUC 最小,传统逻辑回归模型的 AUC 最大(图 1),其在训练集和验证集中的 AUC 分别为 0.9230 和 0.8720,在验证集中的敏感度和特异度分别为 0.8235 和 0.9048。此外,高斯过程分类模型也表现出较高的诊断效能,其在验证集中的 AUC 为 0.8601,敏感度和特异度分别为 0.7647 和 0.9524。传统逻辑回归算法最优模型的预测准确率(accuracy,ACC)为 0.844,计算公式为 $ACC=38/45=0.844$ 。

3. 最优模型中特征重要度排序

在传统逻辑回归模型中,16 个变量对模型的重要度排序见图 2。重要度取值为 0~1,值越靠近于 1,表明特征越重要。CTA 图像上心肌桥所在血管近段狭窄程度、心肌桥所在血管近段冠脉内斑块类型及心肌桥以远冠脉管腔 CT 值是最重要的 3 个特征,其中以 CTA 图像上心肌桥所在血管近段狭窄程度的权重最大。在训练集和验证集中这 3 个特征在轻度组与中重度组之间的比较结果见表 2。本研究结果显示,CTA 图像上心肌桥所在血管近段狭窄程度及心肌桥远端冠脉管腔 CT 值在中重度组与轻度组之间的差异均具有

表 2 训练集和验证集中两组间最重要 3 个特征的比较

指标/征象	训练集		统计量	P 值	验证集		统计量	P 值
	轻度组 (n=55)	中重度组 (n=52)			轻度组 (n=23)	中重度组 (n=22)		
征象 B/例			343.5 ^a	<0.001			75.0 ^a	<0.001
0 级	22	2			8	1		
1 级	3	0			2	1		
2 级	24	10			10	3		
3 级	5	19			2	7		
4 级	1	18			1	8		
5 级	0	3			0	2		
斑块类型/例			—	<0.001 ^b			—	0.092 ^b
0 级	22	3			8	2		
1 级	2	3			2	2		
2 级	8	17			5	3		
3 级	23	29			8	15		
指标 A/HU	261.12±10.13	242.71±8.21	10.293 ^c	<0.001	275.81±10.93	227.71±7.96	16.81 ^c	<0.001

注:^a采用两独立样本非参数检验的 Mann-Whitney U 检验;^b采用 Fisher's 确切概率法,未提供统计量的值(以“—”表示);^c采用两独立样本 t 检验。

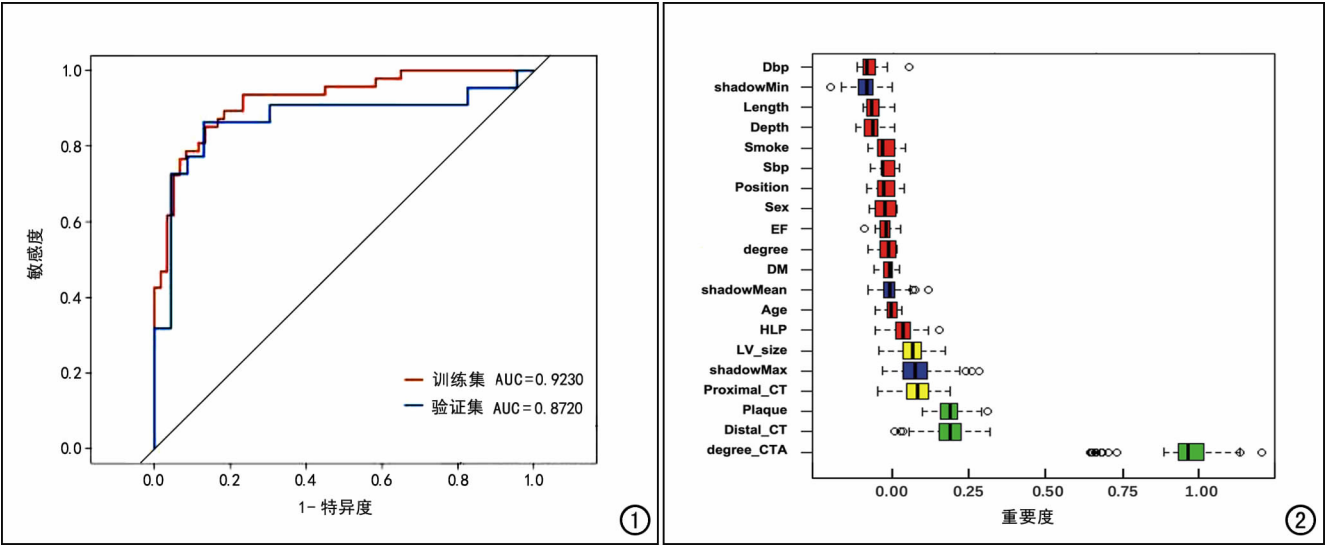


图 1 传统逻辑回归模型在训练集和验证集的 ROC 曲线。图 2 逻辑回归模型中 16 个临床和影像指标对模型的重要度排序示意图(degree_CTA:肌桥所在血管近段冠脉狭窄程度;Distal_CT:肌桥以远冠脉管腔 CT 值;Plaque:肌桥所在血管近段冠脉内斑块类型;Proximal_CT:肌桥近段冠脉管腔 CT 值;LV_size:超声所示左室大小;HLP:高血脂症;Age:年龄;DM:糖尿病;degree:MCA 狭窄程度;EF:超声检查测量的左室射血分数;Sex:性别;Position:肌桥位置;Sbp:收缩压;Smoke:吸烟史;Depth:肌桥深度;Length:肌桥长度;Dbp:舒张压;shadowMax/shadowMean/shadowMin 表示重要度的高位/中位/低位水平)。

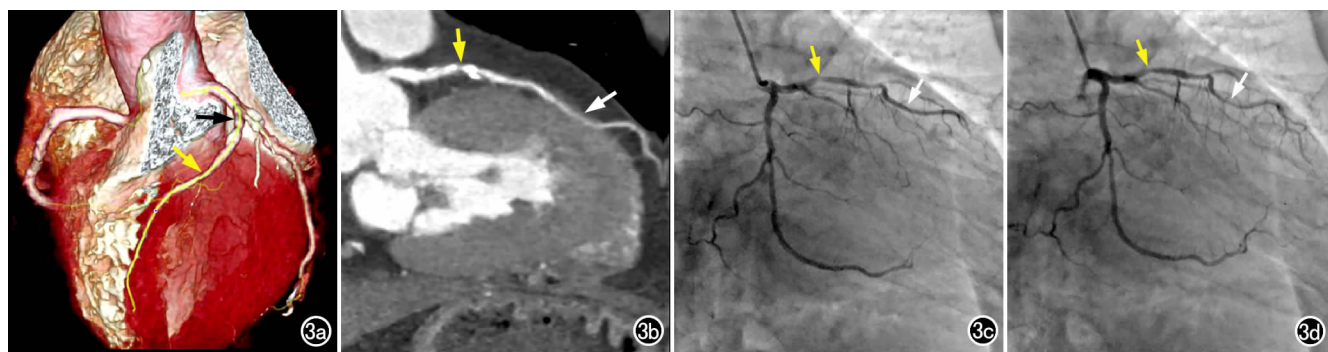


图 3 MB 患者。a) CCTA VR 图像, 显示前降支中段心肌桥(黄箭), 前降支近段可见混合斑块、管腔中度狭窄(黑箭); b) CCTA MPR 图像显示前降支中段心肌桥(白箭), 前降支近段可见混合斑块、管腔中度狭窄(黄箭); c) 舒张期 ICA 显示前降支近端管腔中度狭窄(黄箭), 前降支中段无明显狭窄(白箭); d) 收缩期 ICA 显示因心肌压迫所致的(肌桥段)冠脉中段管腔狭窄(白箭), 呈现“挤奶效应”, 前降支近段管腔中度狭窄(黄箭)。

统计学意义($P < 0.05$)。其中, 中重度组的 CTA 图像上心肌桥所在血管近段狭窄程度显著高于轻度组, 表明 CTA 图像上心肌桥所在血管近段狭窄程度越大, 提示 ICA 检查时患者心肌桥近端冠脉狭窄程度可能也越严重。轻度组的心肌桥远端冠脉管腔 CT 值高于中重度组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在训练集中心肌桥所在血管近段冠脉内斑块类型在轻度组与中重度组之间的差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。

4. 传统逻辑回归预测模型与人工 CTA 医师阅片的比较

基于验证集中患者的数据, 以 ICA 诊断结果为金标准, 由两位具有 6~8 年诊断经验的高年资医师基于 CTA 图像对 MB 所在血管近段冠脉狭窄程度进行二分类判别(轻度和中重度), 并与预测效能最优的传统逻辑回归模型进行比较。两位医师的判别符合率分别为 0.800(36/45)和 0.756(34/45), 略低于传统逻辑回归模型的符合率(0.844=38/45)。通过验证集数据显示了传统逻辑回归模型纳入 16 个临床和影像指标对心肌桥所在血管近段冠脉狭窄程度的预测准确性高。图 3 是 1 例验证集中的患者图像, 最优预测模型的结果与作为金标准的 ICA 结果的一致性较好, 模型判别结果是正确的。

讨 论

心肌桥的发病率近年来呈升高趋势, 大多数受试者的 MB 属于良性解剖异常, 临床预后较为理想, 但临床上因 MB 导致各种心血管事件的患者也较多^[9]。在心肌桥近端的冠状动脉节段中可以出现血流动力学和结构的变化, 如血流紊乱、心肌灌注异常、管壁脂质和粘多糖沉积和弹性损伤等。所有这些变化都倾向于在局部冠状动脉内膜处形成动脉粥样硬化斑块^[10]。

Mookadam 等^[11]认为, 心肌桥近端血管动脉粥样硬化斑块的高发病率是这些患者出现心肌缺血的主要原因。Teragawa 等^[12]提出了 MB 诱导冠状动脉疾病的可能机制, 其中包括由于收缩期 MB“挤奶效应”引起远端冠脉血流中断, 促使动脉粥样硬化的发展和内皮功能障碍, 从而出现 MB 诱发的冠状动脉疾病, 表现为冠状动脉痉挛、斑块破裂和直接的心肌缺血等^[13]。心脏收缩时 MB 挤压 MCA, MCA 缩窄甚至闭塞, 其远端血流受限^[14]。大部分心肌桥发生于前降支中段, 尸检及相关病理研究发现心肌桥所在血管近段冠脉节段的动脉粥样硬化发生率高达 86%^[15], 而 MB 内及远段冠脉粥样硬化的发生率却极低。心肌桥所在血管近段冠状动脉粥样硬化进展以及肌桥收缩期血流逆行导致近端冠脉管腔内血流紊乱, 诱发血管内皮损伤和斑块破裂, 促使局部血栓形成, 最终导致心肌梗死的发生^[16]。

CCTA 检查能较准确的多维度观察和评估 MB, 并可以直接观察 MB 与 MCA 的关系, 较准确测量 MB 的长度、厚度及 MCA 的狭窄程度^[17]。冠状动脉造影术是诊断冠状动脉狭窄的金标准, 也可以通过收缩和舒张期的变化诊断 MB, 但它是一种有创检查, 对比剂用量及射线量均较多, 费用高, 限制了其成为 MB 的临床常规筛查方法^[18]。CCTA 对 MB 的检出率明显高于冠状动脉造影术。MB 在合并传统心血管危险因素如高血压、高血脂和高血糖等时, 心血管不良事件的发生率更高^[19]。因此本研究中基于多种临床特征, 利用人工智能技术构建模型来预测 MB 所在血管近段造影狭窄程度, 研究结果显示 CTA 图像上显示的 MB 所在血管近段狭窄程度、MB 所在血管近段冠脉内斑块类型及 MB 以远冠脉管腔 CT 值是预测心肌桥所在血管近段造影狭窄程度最重要的 3 个特征, 这也与前文

提到的 MB 导致心血管不良事件发生机制相符^[10-12]。表明 AI 模型可以很好地预测心肌桥近端血管狭窄程度,表明通过分析 MB 患者的 CCTA、超声和相关临床特征,可推测 MB 所在血管近段造影狭窄程度,可指导临床的治疗决策,避免一些不必要的介入等有创性检查。

在模型验证方面,本研究结果显示传统逻辑回归模型具有良好的预测效能,表明本研究中基于传统逻辑回归方法和采用 11 种机器学习方法构建的预测模型对评估 MB 所在血管近段造影狭窄严重程度是可行的。其临床意义在于早期发现引起心血管不良事件的重度狭窄,及时进行干预治疗,预防患者出现恶性临床事件。

本研究存在一些局限性。首先,本研究为单中心研究,样本量有限,模型的验证还不够充分,后续可纳入多中心数据进行验证;其次,下一步要进行心肌桥相关基于 CCTA 影像的冠状动脉血流储备分数(fractional flow reserve,FFR)的评估,从而能更好地指导临床诊断和治疗;此外,通过深度学习方法提取更多的图像特征,可能对模型效能有进一步的提升,这也是今后研究的方向。

综上所述,我们应重视冠状动脉心肌桥的检出,提高对心肌桥患者心脏不良事件发生的警惕,基于传统逻辑回归方法和机器学习方法构建的预测模型对评估心肌桥所在血管近段冠脉狭窄严重程度有重要价值,有利于早期发现心肌桥所导致的邻近冠脉病变,更快速精准地做到早发现、早治疗,有效预防和降低心肌梗死和心源性猝死的发生率,也为心肌桥患者动脉粥样硬化的预防提供新的思路。

参考文献:

- [1] Abdelrahman KM, Chen MY, Dey AK, et al. Coronary computed tomography angiography from clinical uses to emerging technologies; JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(10): 1226-1243.
- [2] Szymczyk K, Polgaj M, Szymczyk E, et al. Prevalence of congenital coronary artery anomalies and variants in 726 consecutive patients based on 64-slice coronary computed tomography angiography[J]. Folia Morphol (Warsz), 2014, 73(1): 51-57.
- [3] SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction[J]. N Eng J Med, 2018, 379(10): 924-933.
- [4] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2020, 41(3): 407-477.
- [5] Maggiore P, Huang AL, Anastasius M, et al. A comparative assessment of the performance of a state-of-the art small footprint dedicated cardiovascular CT scanner[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2021, 15(1): 85-87.
- [6] Brix G, Lechel U, Veit R, et al. Assessment of a theoretical for-

malism for dose estimation in CT: an anthropomorphic phantom study[J]. Eur Radiol, 2004, 4(7): 1275-1284.

- [7] Benz DC, Gräni C, Mikulic F, et al. Adaptive statistical iterative reconstruction-V: impact on image quality in ultralow-dose coronary computed tomography angiography[J]. J Comput Assist Tomogr, 2016, 40(6): 958-963.
- [8] Raff GL, Chinnaiyan KM, Cury RC, et al. SCCT guidelines on the use of coronary computed tomographic angiography for patients presenting with acute chest pain to the emergency department: a report of the society of cardiovascular computed tomography guidelines committee[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2014, 8(4): 254-271.
- [9] Chen WQ, Xia CF, Zheng RS, et al. Disparities by province, age, and sex in site-specific cancer burden attributable to 23 potentially modifiable risk factors in China: a comparative risk assessment[J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(2): e257-e269.
- [10] Sternheim D, Power DA, Samtani R, et al. Myocardial bridging: diagnosis, functional assessment, and management; JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(22): 2196-2212.
- [11] Mookadam F, Green J, Holmes D, et al. Clinical relevance of myocardial bridging severity: single center experience[J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(2): 110-115.
- [12] Teragawa H, Oshita C, Ueda T. The myocardial bridge: potential influences on the coronary artery vasculature[J]. Clin Med Insights Cardiol, 2019, 13: 1179546819846493. DOI: 10. 1177/1179546819846493. eCollection 2019.
- [13] Velibey Y, Yuksel G, Renda E, et al. Myocardial bridging in multiple coronary arteries[J]. Acta Cardiol, 2022, 77(1): 93-94.
- [14] 赵林芬, 许绍奇, 周雪芳, 等. CTA 判断壁冠状动脉管腔狭窄程度最佳重建时相及管腔狭窄与 MB-MCA 特征相关性研究[J]. 放射学实践, 2013, 28(3): 333-336.
- [15] American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, Mark DB, Berman DS, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents[J]. Circulation, 2010, 121(22): 2509-2543.
- [16] Lee SH, Cho JH, Kim HE, et al. Effect of coronary artery calcification score by lifestyle and correlation with coronary artery stenosis by multidetector computed tomography[J]. J Comput Assist Tomogr, 2017, 41(2): 236-241.
- [17] Noh DW, Kim S. Associations between coronary artery stenosis detected by coronary computed tomography angiography and the characteristics of health checkup examinees in the Republic of Korea[J]. Radiography (Lond), 2020, 26(1): 22-26.
- [18] 王华, 王伯胤. 心肌桥-壁冠状动脉常规造影之挑战——冠脉 CTA[J]. 放射学实践, 2009, 24(5): 573-575.
- [19] Mikkola TS, Gissler M, Merikukka M, et al. Sex differences in age-related cardiovascular mortality[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(5): e63347. [May 20, 2013]. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0063347.

(收稿日期: 2022-01-27 修回日期: 2022-03-22)