

促进人工智能在腹部影像中的应用

胡道予, 李震, 李佳丽

【关键词】 腹部疾病; 人工智能; 影像组学; 诊断

【中图分类号】R57; TP18 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2023)01-0018-02

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.01.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



在腹部疾病的诊疗工作中,影像检查的临床需求量巨大,但放射科医师数量的增长和临床经验的积累远不及影像数据的增长速度,谋求人工智能(AI)与影像数据交叉融合,可减轻放射科医师处理海量影像数据的压力。

目前,针对腹部疾病,基于 CT 和 MRI 数据以深度学习或深度神经网络技术为核心,已研发了多个人工智能辅助影像的定量分析算法,可实现疾病的早期诊断、精准诊断、疗效评估和预测,可显著提高放射科医生处理影像信息的效率和准确性,可为临床诊疗提供定量依据。

AI 与腹部疾病的早期诊断

腹部多数疾病起病隐匿且侵袭性高,多数患者确诊时已处于晚期,失去最佳治疗机会,早期诊断和鉴别诊断在腹部疾病中至关重要。AI 在腹部疾病早期诊断已有很多探索,最新一项研究建立并验证了一种基于 nnU-Net 的三维深度学习模型,实现基于 CT 图像自动分割并鉴别胰腺实性与囊性肿瘤,结果显示对于任何大小的胰腺实性病变或直径 $\geq 1.0\text{cm}$ 的囊性病变,该模型均具有较高的敏感性,且与放射科医师的鉴别效能相当^[1]。前列腺体积(PV)与前列腺特异性抗原(PSA)联合得到的 PSA 密度参数,具有重要临床意义,但利用 MRI 图像计算 PV 是一项耗时且高度依赖放射科医生的任务。一项研究为解决这个临床难点问题,利用深度学习算法自动分割计算 PV,结果表明与放射科医师通过 PI-RADS2.1 的椭圆公式计算获得的结果相比,该 AI 模型具有较好的组间一致性和准确性^[2]。此外,AI 算法助力低剂量 CT 重建高清图像、提高病灶检出率的概念越来越被各大厂商所推崇,最新研究成功开发深度学习算法重建低剂量 CT 图像(DLIR),并与全剂量/迭代重建图像的质量和检测肝转移灶的能力进行比较,结果发现即使降低 50% 辐射

剂量,DLIR 在检测肝转移灶方面,仍保持与全剂量 CT 图像一致的准确性^[3]。

AI 与腹部疾病的精准诊断

精准选择治疗方案是决定患者预后的重要前提,然而精准治疗依赖精准诊断,这要求放射科医生不仅要疾病做出早期诊断,更应该明确疾病的分期分级、是否存在血管和淋巴结侵犯等情况,目前已经尝试争取治疗前做出无限接近病理学评估的影像学判断。微血管侵犯(MVI)是肝细胞肝癌治疗后复发和转移的独立危险因素,准确预测 MVI 对患者预后评估及后续治疗方案的选择至关重要。国内学者通过对肝细胞肝癌患者的增强 MRI 图像进行特征提取,并结合临床影像特征构建临床-影像组学模型,实现了术前无创地评估和预测 MVI(AUC 0.88)^[4]。在 AI 辅助影像预测肿瘤准确分期方面,有学者联合 IVIM 和 T₂WI 图像信息,将单个序列降维后得到的组学特征进行融合,建立多参数影像组学模型,对直肠癌的术前 T 分期具有较好的预测价值^[5]。胰腺的形态和质地具有较大的个体间解剖变异性,因此胰腺自动分割算法的发展相对落后于腹部其他器官。然而近年来随着 AI 技术不断精进,最新研究成功开发和验证了一种术前 AI 算法,创新性实现基于 CT 图像自动分割胰腺肿瘤和淋巴结,并可预测胰腺导管腺癌的淋巴结转移情况,该 AI 模型预测淋巴结转移的准确度(AUC 为 0.92)优于临床模型(AUC 为 0.65)和放射组学模型(AUC 为 0.68)^[6]。

AI 与腹部疾病的疗效评估和预测

新辅助放化疗是目前治疗局部进展期肿瘤的重要手段,它能使患者获得病理完全缓解、降级或降期,从而增加手术机会改善预后。目前许多学者基于 CT、MRI 等多种影像的人工智能评估肿瘤治疗的疗效和预后判断。一项研究利用 ResNet-50 建立深度学习生成影像标签,联合临床特征构建集成模型,预测局部进展期胃癌患者新辅助化疗后的耐药情况,结果显示深

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:胡道予(1955—),男,博士,教授,主任医师,主要从事腹部影像诊断及介入治疗工作。

度学习模型在 3 个验证队列中的 AUC 分别为 0.808、0.755 和 0.752,均高于临床模型^[7]。此外,国内学者基于 T₂WI 图像提取和筛选与病理完全缓解状态相关的影像组学特征,建立机器学习诊断模型,可较好地预测新辅助治疗后直肠癌的病理完全反应状态^[8]。

不足和展望

AI 在医学影像的应用浪潮始于 2018 年的 RS-NA,如今 AI 在腹部影像领域的应用飞速发展,与前几年相比已取得显著进步,但距离 AI 真正应用于临床,目前的研究仍存在许多不足,我们应深刻认识并加以改进。

未来 AI 在腹部影像的研究,需要更加严谨的实验设计、更加标准化的影像数据处理流程、更加缜密的计算机算法、更加重视样本量估算,同时更多的研究结果应得到多中心验证;且在外部验证集中,同样需要比较 AI 模型和医生阅片的准确性,并应搜集前瞻性数据验证模型结果。目前 AI 的影像临床程序使用仍然较繁琐,有待于更便捷于现实操作的 AI 一体化流程。最重要的是,海量数据的管理和使用应遵守伦理和法规,保证医学数据的安全性。这样才能整体提高 AI 辅助影像研究的质量、结果的准确性,促进相关成果早日进入临床诊疗指南、真正服务于临床工作,使广大患

者受益。

参考文献:

- [1] Park HJ, Shin K, You MW, et al. Deep learning-based detection of solid and cystic pancreatic neoplasms at contrast-enhanced CT[J]. Radiology, 2022, 23(8): 220171.
- [2] Thimansson E, Bengtsson J, Baubeta E, et al. Deep learning algorithm performs similarly to radiologists in the assessment of prostate volume on MRI[J]. Eur Radiol, 2022 Nov 12. DOI: 10.1007/s00330-022-09239-8. Online ahead of print.
- [3] Lyu P, Liu N, Harrawood B, et al. Is it possible to use low-dose deep learning reconstruction for the detection of liver metastases on CT routinely? [J]. Eur Radiol, 2022 Nov 3. DOI: 10.1007/s00330-022-09206-3. Online ahead of print.
- [4] 黄京城, 刘金韵, 胡景卉, 等. 增强 MRI 影像组学对肝癌微血管侵犯的预测价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(10): 1243-1248.
- [5] 张天奇, 王芊婷, 李明洋, 等. 基于 IVIM 多参数 MRI 影像组学术前预测直肠癌 T 分期[J]. 放射学实践, 2022, 37(9): 1085-1091.
- [6] Bian Y, Zheng Z, Fang X, et al. Artificial Intelligence to predict lymph node metastasis at CT in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Radiology, 2022, 6(9): 220329.
- [7] Zhang J, Cui Y, Wei K, et al. Deep learning predicts resistance to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a multicenter study[J]. Gastric Cancer, 2022, 25(6): 1050-1059.
- [8] 朱洁, 沈浮, 袁渊, 等. 磁共振影像组学对直肠癌新辅助治疗后病理完全反应的评估价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(4): 426-431.

(收稿日期: 2022-11-30)

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目,该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材,杂志在刊载答案的同时配发专家点评,以帮助影像医生更好地理解相关影像知识,提高诊断水平。栏目开办 13 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊“特色栏目奖”。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿,并积极参与《请您诊断》有奖活动,稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求:①来稿分两部分刊出,第一部分为病例资料和图片;第二部分为全文,即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等);②来稿应提供详细的病例资料,包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料;③来稿应提供具有典型性、代表性的图片,包括横向图片(X 线、CT 或 MRI 等不同检查方法得到的影像资料,或某一检查方法的详细图片,如 CT 平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料,最好附上病理图片),每帧图片均需详细的图片说明,包括扫描参数、序列、征象等,病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页,第二部分请参见 2 个月后的杂志最后一页,如第一部分问题在 1 期杂志正文首页,第二部分答案则在 3 期杂志正文末页)

栏目主持:石鹤 联系电话:027-69378385 15926283035

· 影像组学专题 ·

基于 CT 影像组学结合临床影像特征预测局部晚期鼻咽癌诱导化疗疗效

王卓, 刘世莉, 丁伟, 周云舒, 张若弟, 张自新, 陈志强

【摘要】 目的:探讨基于增强 CT 的影像组学结合临床影像特征的列线图在预测局部晚期鼻咽癌(LA-NPC)患者诱导化疗(ICT)疗效中的价值。**方法:**回顾性分析 2014 年 7 月至 2022 年 3 月 178 例 LA-NPC(Ⅲ、Ⅳ期)患者的临床及 CT 图像资料,以 7:3 随机将患者分为训练组($n=125$)和测试组($n=53$)。采用 3D-Slicer 勾画容积感兴趣区(VOI)并用 Pyradiomics 包提取特征。使用单-多因素 Logistic 回归选择临床预测因子。采用最小绝对收缩与选择算法(LASSO)筛选组学特征,最后通过多变量 Logistic 回归构建临床、影像组学及联合模型,并绘制列线图。以受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)评估和比较三种模型的预测效能。应用决策曲线(DCA)观察列线图的临床净获益。**结果:**Logistic 回归分析结果显示 T 分期($OR=0.45, P=0.004$)、癌灶强化程度($OR=2.706, P=0.038$)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)($OR=0.289, P=0.024$)是 ICT 疗效的临床预测因子,基于以上 3 者构建临床模型。基于 22 个与 ICT 疗效显著相关的组学特征构建影像组学模型。ROC 曲线分析结果显示,联合模型的预测效能最佳;训练组中,联合模型、临床模型、影像组学模型的 AUC 分别为 0.821、0.732、0.798;验证组中,三者的 AUC 分别为 0.836、0.793、0.779。DCA 分析进一步表明,列线图模型对比单纯组学模型,其人群净获益率更高。**结论:**基于增强 CT 的影像组学联合传统临床影像特征的列线图能直观、量化、个性化地预测 LA-NPC 患者 ICT 的疗效,优于单一模型,可以作为一种无创的预测工具。

【关键词】 鼻咽癌;影像组学;体层摄影术,X 线计算机;诱导化疗;列线图

【中图分类号】 R739.6; R814.42 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)01-0020-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.01.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Prediction of the efficacy of induction chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma based on CT radiomics combined with clinic-radiological features WANG Zhuo, LIU Shi-li, DING Wei, et al. Clinical medicine school of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

【Abstract】 Objective: To explore the value of nomogram based on contrast-enhanced computed tomography radiomics integrated with clinic-radiological features in predicting response of locally advanced nasopharyngeal carcinoma (LA-NPC) to induction chemotherapy (ICT). **Methods:** The clinical and CT imaging data of 178 patients with LA-NPC from July 2014 to March 2022 were retrospectively analyzed. All patients were randomly stratified into training ($n=125$) and testing ($n=53$) cohorts at 7:3 ratios. 3D-slicer was used to segment volume of interest (VOI) and features were extracted with Pyradiomic package. Predictive clinical factors were identified by univariate and multivariate logistic regression analysis. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) was applied to select radiomics features. Finally, the clinic-radiological, radiomics and combined model were established by multivariate logistic regression. The performance of models were assessed by area of under curve (AUC) of the receiver operating characteristic curve (ROC). Decision curve analysis (DCA) was performed to evaluate the net benefit of the nomogram. **Results:** Logistic regression results demonstrated that T stage ($OR=0.45, P=0.004$), tumor enhancement degree ($OR=2.706, P=0.038$), platelet/lymphocyte ratio (PLR) ($OR=0.289, P=0.024$) were the clinical predictors of ICT response, and the

作者单位: 570102 海口, 海南医学院第一附属医院放射科(王卓, 陈志强); 750004 银川, 宁夏医科大学临床医学院(王卓, 刘世莉, 周云舒, 张若弟); 750004 银川, 宁夏医科大学总医院放疗科(丁伟, 张自新)

作者简介: 王卓(1996—), 女, 宁夏吴忠人, 硕士研究生, 主要从事神经头颈部疾病影像组学研究工作。

通讯作者: 陈志强, Email: zhiqiang_chen99@163.com

基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划项目(2019BEG03033); 宁夏自然科学基金(2022AAC03472)

clinical model was constructed based on the above three factors. Twenty-two optimal radiomics features significantly related to ICT efficacy were used to develop the radiomics model. The ROCs displayed that the combined model had the best predictive performance compared with clinical or radiomics models (AUC for training group: 0.821 vs 0.732, 0.798; AUC for testing group: 0.836 vs 0.793, 0.779). DCA analysis further showed that the combined nomogram model had a higher net benefit rate in population than the radiomics model alone. **Conclusion:** The nomogram based on enhanced CT radiomics combined with clinic-radiological features can intuitively and quantitatively predict the efficacy of ICT in LA-NPC patients, which is superior to the single model and can serve as a non-invasive predictive tool.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma; Radiomics; Tomography, X-ray computed; Induction chemotherapy; Nomogram

研究报道约 70% 的鼻咽癌是局部晚期鼻咽癌 (Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma, LA-NPC)^[1]。由于 NPC 复杂的解剖结构和对放疗的高度敏感, 放疗是治疗早期 NPC 的主要方法。但对于 LA-NPC 患者来说, 在标准治疗的基础上增加诱导化疗 (Induction chemotherapy, ICT) 有助于改善其预后^[2,3], 然而只有不到 50% 的患者对 ICT 敏感^[4,5], 因此在治疗前确定 LA-NPC 患者对 ICT 的反应显得尤为重要。影像组学作为反映肿瘤异质性的新方法, 可以无创预测肿瘤治疗反应及预后^[6], 有研究报道基于 MRI 的影像组学在预测 LA-NPC 患者的 ICT 疗效方面都表现出了较好的性能^[7,8]。相比于 MRI 检查, CT 更加经济、快速、实惠, 且在评估 NPC 病灶颅底骨质破坏方面更为敏感, 然而目前基于增强 CT 的影像组学在 NPC 疗效预测方面在国内尚未见报道。本研究旨在探讨基于增强 CT 的影像组学结合临床影像特征的列线图在预测 LA-NPC 患者 ICT 疗效方面的价值。

材料与方法

1. 病例资料

回顾性搜集 2014 年 7 月至 2022 年 3 月经病理确诊的 178 例 LA-NPC 患者。病例纳入标准: ① III、IV 期 (AJCC 第 7 版)^[9] NPC 初诊患者; ② ICT 前 1~2 周行 CT 增强扫描; ③ 既往未行任何抗 NPC 治疗; ④ 鼻咽黏膜增厚 > 5 mm。病例排除标准: ① 鼻咽黏膜增厚 < 5 mm 或图像质量不佳者; ② 只进行了 1 周期 ICT 治疗。分析入组 LA-NPC 患者的性别、年龄、TNM 分期、强化程度等 14 个临床因素纳入统计分析 (表 1)。依据 $\Delta\text{HU} = \text{CT 值}_{\text{动脉期}} - \text{CT 值}_{\text{平扫期}}$, 将强化程度分为两个等级, 即明显强化 ($\Delta\text{HU} \geq 40 \text{ HU}$) 和轻中度强化 ($\Delta\text{HU} < 40 \text{ HU}$)。本研究经我院伦理委员会批准 (编号: KYLL-2022-0403)。

2. 检查方法

所有 LA-NPC 患者均行颈部 CT 平扫 + 增强扫

描, 患者取仰卧位, 扫描范围上至颅底上方 3 cm, 下至下颈部; CT 检查采用 GE Revolution 128 排螺旋 CT (自动管电流, 管电压 120 kV, 噪声指数 4.0, 探测范围 80 mm, 螺距 0.992) 和 GE Light speed 16 排螺旋 CT (管电流 200 mA, 管电压 120 kV, 噪声指数 12, 探测范围 20 mm, 螺距 1.375); 两者矩阵均为 512×512 , 层厚及层间距均为 2.5 mm, 视野均为 $25 \text{ cm} \times 25 \text{ cm}$ 。增强扫描经肘前静脉以 3.0 mL/s 流率注射非离子型对比剂碘海醇, 剂量 1~2 mL/kg, 动脉期延迟扫描时间为 20~25 s, 静脉期延迟扫描时间为 50~60 s。

3. 化疗方案和疗效的评估

所有入组患者均接受 2~3 周期的 2 联 TP (顺铂 + 紫杉醇) 或 3 联 TPF (顺铂 + 多西他赛 + 氟尿嘧啶) 的治疗方案, 21 天为一个周期。用药方法如下: 2 联 TP: 顺铂 40 mg/m^2 ivd 第 2~4 天 + 紫杉醇 210 mg/m^2 ivd 第 1 天; 3 联 TPF: 顺铂 75 mg/m^2 ivd 第 2~3 天 + 多西他赛 75 mg/m^2 ivd 第 1 天 + 氟尿嘧啶 750 mg/m^2 ivd 第 1~5 天。由 2 位有 10 年工作经验的放射科医师根据 RECIST 1.1 标准^[10] 在放疗科 Pinnacle 治疗计划系统上进行疗效评估, 病灶最大径的变化率参照化疗前后两次勾画的靶区做出修改, 靶区外扩部分不计入病灶最长径本身。2 位医师分别于 ICT 前 1~2 周内、2~3 周期 ICT 后 1~2 周内在 CT 增强动脉期图像上测量每一层面肿瘤最长径, 取平均值, 计算消退率。将疗效分为完全缓解 (癌灶完全消退, 淋巴结短径 < 10 mm)、部分缓解 (消退率 $\geq 30\%$)、疾病稳定 (消退率介于部分缓解和疾病进展之间)、疾病进展 (出现新病灶或病灶进展率 $\geq 20\%$), 将部分缓解和完全缓解归为有效组, 疾病稳定和疾病进展归为无效组。以 7:3 随机将 178 例患者分为训练组 ($n=125$) 和验证组 ($n=53$)。

4. 图像分割

从 PACS 上获取所有 LA-NPC 患者的增强 CT 动脉期图像, 由 2 位分别具有 3 年及 10 年以上工作经验的头颈部放射诊断医师采用 3D-Slicer (www.slicer.

org, version 4.13.0) 盲法在动脉期图像上逐层勾画感兴趣区(region of interest, ROI), 最后生成全肿瘤容积感兴趣区(volume of interest, VOI)(图 1), 包括出血、坏死及囊变区域, 以上特点作为常规影像上肿瘤异质性的映射, 与肿瘤恶性程度、侵袭性密切相关^[11], 且影响化疗药物的血流动力学分布, 从而影响 ICT 疗效, 但避开骨质及周围血管等区域。医师 1 于两周后再勾画一次, 以便于评估同一勾画者自身和不同勾画者之间手动分割的一致性。

5. 提取、筛选特征及构建组学模型

为了尽量减少不同机型所得 CT 图像的中心效应, 在提取特征前对所有原始图像进行预处理, 即首先使用线性插值算法将图像重采样到 $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ (x, y, z) 使像素空间标准化, 然后设置 25 HU bin 宽度离散体素强度, 降低图像噪声^[12]。采用 Pyradiomics 包提取特征, 共提取 1037 个特征, 该过程符合 IBSI 指南^[13]。特征的标准化处理采用 Z-score 法。采用 R 软件(www.r-project.org, version 4.1.2)筛选特征, 首先采用 Student's *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验进行初始筛选, 再通过 Pearson 相关性分析剔除 $|r| \geq 0.8$ 的特征, 最后用 glmnet 统计包中的最小绝对收缩与选择算法(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)并结合 10 倍交叉验证进一步筛选得到最优特征子集, 利用这些特征及其回归系数加权来计算每位 LA-NPC 患者的影像组学评分(radiomic score, Rad-score)。

6. 统计学分析和模型的构建

使用 R 4.1.2 软件进行统计学分析。分析所有入组患者的临床资料, 年龄的组间比较采用 Student's *t* 检验, 其余分类变量使用 χ^2 检验、矫正卡方或 Fisher 确切概率法。根据 Youden 指数确定中性粒细胞/淋

巴细胞比等免疫炎性指标的最佳临界值。采用单-多变量回归分析将差异有统计学意义($P < 0.05$)的临床影像特征和 Rad-score 共同纳入 Logistic 回归构建列线图模型。以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)评估和比较三种模型的预测效能。使用拟合优度(Hosmer-Lemeshow, H-L)检验评估列线图模型的拟合优度并采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)观察其临床净收益。并在测试组中对模型的可重复性进行验证。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料

本研究 ICT 有效组 97 例, 平均年龄(49.97 ± 12.20)岁; 无效组 81 例, 平均年龄(49.91 ± 9.89)岁(表 1)。

2. 建立临床模型

178 例 LA-NPC 患者的临床基线资料分析结果见表 1, 淋巴细胞/单核细胞比(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、血小板/淋巴细胞比(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、中性粒/淋巴细胞比(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)的最佳临界值分别为 3.855、189.8、2.970。单-多因素回归分析结果显示, 强化程度($OR = 2.706, 95\%CI: 1.076 \sim 7.125, P = 0.038$)、T 分期($OR = 0.45, 95\%CI: 0.251 \sim 0.761, P = 0.004$)、PLR($OR = 0.289, 95\%CI: 0.102 \sim 0.739, P = 0.024$)为 ICT 有效的独立预测因子(表 2), 基于以上 3 个因素构建临床模型。

3. 建立影像组学模型

首先, 根据对医生 1 自身、医生 1 与医生 2 之间勾画 VOI 后所提取特征的一致性分析结果, 剔除 $ICC < 0.75$ 的特征。通过 Student's *t* 或 Mann-Whitney *U* 检验初始筛选

得到 141 个特征, 经 Pearson 相关性分析剔除 41 个特征, 保留 100 个特征, 最终采用 LASSO 回归在 $\lambda = -3.968$ 处得到 22 个最优特征, 包括 4 个一阶特征和 18 个纹理特征(表 3、图 2)。计算每个 NPC 癌灶的 Rad-score。以 Rad-score 构建组学模型。

4. 建立联合模型

此模型由强化程度、T 分期、PLR 及 Rad-score 4 个因素构成, 绘制列线图将模型可视化(图 3a)。列线图显示 Rad-score 相比

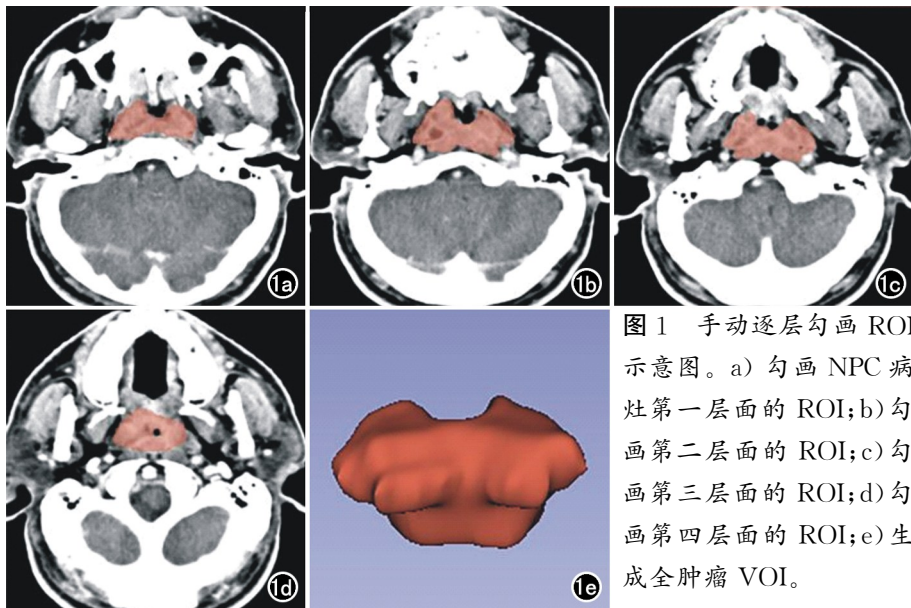


图 1 手动逐层勾画 ROI 示意图。a) 勾画 NPC 病灶第一层面的 ROI; b) 勾画第二层面的 ROI; c) 勾画第三层面的 ROI; d) 勾画第四层面的 ROI; e) 生成全肿瘤 VOI。

表 1 178 例局部晚期鼻咽癌患者(LA-NPC)的基线资料 [n(%)]

临床因素	无效组 (n=81)	有效组 (n=97)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值	训练组 (n=125)	验证组 (n=53)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> 值
性别			0.363	0.547			0.862	0.353
女	29 (35.8)	39 (40.2)			45 (36.0)	23 (43.4)		
男	52 (64.2)	58 (59.8)			80 (64.0)	30 (56.6)		
年龄(岁)	49.91±9.89	49.97±12.20	0.971 ^a	0.326	49.93±11.97	49.96±9.96	2.400 ^a	0.123
T 分期			41.127 ^b	<0.001			0.480 ^b	0.939
T1	2 (2.5)	7 (7.2)			6 (4.8)	3 (5.7)		
T2	9 (11.1)	21 (21.6)			21 (16.8)	9 (17.0)		
T3	21 (25.9)	55 (56.7)			52 (41.6)	24 (45.3)		
T4	49 (60.5)	14 (14.4)			46 (36.8)	17 (32.1)		
N 分期			—	0.109			—	0.837
N0	1 (1.2)	0 (0.0)			1 (0.8)	0 (0.0)		
N1	6 (7.4)	4 (4.1)			8 (6.4)	2 (3.8)		
N2	40 (49.4)	63 (64.9)			73 (58.4)	30 (56.6)		
N3	34 (42.0)	30 (30.9)			43 (34.4)	21 (39.6)		
临床分期			12.711	<0.001			0.428	0.513
Ⅲ	22 (27.2)	52 (53.6)			50 (40.0)	24 (45.3)		
Ⅳ	59 (72.8)	45 (46.4)			75 (60.0)	29 (54.7)		
WHO 病理分级			4.319 ^b	0.115			2.467 ^b	0.181
Ⅰ	3 (3.7)	0 (0.0)			2 (1.6)	1 (1.9)		
Ⅱ	62 (76.5)	72 (74.2)			90 (72.0)	44 (83.0)		
Ⅲ	16 (19.8)	25 (25.8)			33 (26.4)	8 (15.1)		
Ki-67			1.910	0.167			0.048	0.826
<50%	34 (42.0)	31 (32.0)			45 (36.0)	20 (37.7)		
≥50%	47 (58.0)	66 (68.0)			80 (64.0)	33 (62.3)		
NLR			1.828	0.176			2.596	0.107
<2.97	64 (79.0)	68 (70.1)			97 (77.6)	35 (66.0)		
≥2.97	17 (21.0)	29 (29.9)			28 (22.4)	18 (34.0)		
PLR			6.741	0.009			0.594	0.441
<189.8	66 (81.5)	62 (63.9)			92 (73.6)	36 (67.9)		
≥189.8	15 (18.5)	35 (36.1)			33 (26.4)	17 (32.1)		
LMR			2.038	0.153			0.457	0.499
<3.855	52 (64.2)	52 (53.6)			71 (56.8)	33 (62.3)		
≥3.855	29 (35.8)	45 (46.4)			54 (43.2)	20 (37.7)		
EBV-DNA(IU/ml)			3.030	0.082			1.166	0.28
<5000	32 (39.5)	51 (52.6)			55 (44.0)	28 (52.8)		
≥5000	49 (60.5)	46 (47.4)			70 (56.0)	25 (47.2)		
ICT 方案			3.491	0.062			0.049	0.824
2 联	53 (65.4)	50 (51.5)			73 (58.4)	30 (56.6)		
3 联	28 (34.6)	47 (48.5)			52 (41.6)	23 (43.4)		
ICT 周期			1.837	0.175			4.970	0.026
2 周期	61 (75.3)	64 (66.0)			94 (75.2)	31 (58.5)		
3 周期	20 (24.7)	33 (34.0)			31 (24.8)	22 (41.5)		
病灶强化程度			15.410	<0.001			3.534	0.06
轻/中度强化	35 (43.2)	16 (16.5)			41 (32.8)	10 (18.9)		
明显强化	46 (56.8)	81 (83.5)			84 (67.2)	43 (81.1)		

注:有效组与无效组间、训练组及验证组间的临床病理特征比较采用 Student's *t* 检验或卡方检验。^a 表示 *t* 检验;^b 表示矫正卡方;— 表示 Fisher 精准概率法,无统计值;其余均为卡方检验。NLR:中性粒细胞/淋巴细胞比值;PLR:血小板/淋巴细胞比值;LMR:淋巴细胞/单核细胞比值;ICT:诱导化疗。

其他 3 个因素在预测 ICT 疗效方面的贡献最大。H-L 检验结果显示列线图在训练组($\chi^2 = 11.081, P = 0.197$)和验证组($\chi^2 = 12.033, P = 0.150$)中均具有较好的拟合度。且校准曲线显示模型的预测结果和实际观察结果吻合度较好(图 3b)。

5.各模型效能评估

ROC 曲线分析结果显示,与单独临床和 CT 组学模型比较,列线图模型的预测效能最佳,训练组中列线图模型、临床模型、组学模型的 AUC 分别为 0.821 (95% CI: 0.736 ~ 0.908)、0.732 (95% CI: 0.620 ~

0.829)、0.798(95% CI:0.701~0.876);验证组中列线图模型、临床模型、组学模型的 AUC 分别为 0.836 (95% CI: 0.727 ~ 0.926)、0.793 (95% CI: 0.683 ~ 0.899)、0.779(95% CI: 0.672~0.872)(表 4、图 4)。DCA 进一步表明,当风险阈概率在 0.15~0.70(训练组)、0.20~0.75(验证组)范围内,列线图模型对比单纯组学模型,其人群净获益率更高(图 5)。

讨 论

目前,已有研究表明一些功能 MRI 的定量参数可

表 2 临床影像特征预测 LA-NPC 患者 ICT 疗效的 Logistic 回归分析结果

临床因素	单因素 Logistic		多因素 Logistic	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
年龄	0.985(0.952~1.018)	0.387	—	—
临床分期	0.451(0.196~1.011)	0.056	—	—
强化程度	2.76(1.181~6.695)	0.021	2.706(1.076~7.125)	0.038
EBV-DNA 含量	0.705(0.316~1.554)	0.387	—	—
ICT 周期	2.242(0.935~5.646)	0.076	—	—
ICT 方案	2.215(0.989~5.095)	0.056	—	—
Ki-67	1.314(0.576~3.015)	0.515	—	—
LMR	1.333(0.601~2.989)	0.480	—	—
N 分期	1.023(0.543~1.927)	0.944	—	—
NLR	0.600(0.227~1.516)	0.287	—	—
PLR	0.289(0.102~0.739)	0.013	0.304(0.102~0.825)	0.024
性别	1.435(0.626~3.322)	0.394	—	—
T 分期	0.464(0.262~0.773)	0.005	0.450(0.251~0.761)	0.004
WHO 病理分级	1.764(0.774~4.197)	0.184	—	—

注:EBV-DNA:爱波斯坦巴尔病毒脱氧核糖核酸;ICT:诱导化疗;LMR:淋巴/单核细胞比;NLR:中性粒/淋巴细胞比;PLR:血小板/淋巴细胞比。

表 3 Lasso 筛选获得最终的组学特征及其系数

特征类型(Type)/特征名 (Variable names)	系数 (Coefficients)
First order	
Kurtosis.	−0.420
10Percentile.	−0.211
Skewness.	−0.045
TotalEnergy	0.108
GLCM	
MCC.2	−0.273
MaximumProbability.	−0.107
ClusterShade.	−0.041
ClusterProminence	0.105
InverseVariance	0.289
GLDM	
DependenceNonUniformityNormalized.	0.136
LargeDependenceHighGrayLevel	0.137
SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	0.171
GLRLM	
LongRunHighGrayLevelEmphasis.	−0.105
GrayLevelNonUniformityNormalized.	0.015
LowGrayLevelRunEmphasis.	0.119
SizeZoneNonUniformityNormalized.	−0.437
SmallAreaEmphasis.	−0.267
GrayLevelNonUniformity.	−0.137
SizeZoneNonUniformity	0.030
SmallAreaLowGrayLevelEmphasis.	0.113
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	0.168
ZoneEntropy.	0.240

注:GLCM:灰度共生矩阵;GLRLM:灰度游程长度矩阵;GLDM:灰度依赖矩阵;First order:一阶特征

表 4 不同模型在训练组和验证组中的预测效能

分组/模型分类	AUC (95% CI)	准确度	敏感度	特异度
训练组				
临床模型	0.732 (0.620~0.829)	0.720	0.811	0.617
组学模型	0.798 (0.701~0.876)	0.740	0.717	0.766
列线图模型	0.821 (0.736~0.908)	0.800	0.887	0.702
验证组				
临床模型	0.793 (0.683~0.899)	0.782	0.864	0.676
组学模型	0.779 (0.672~0.872)	0.692	0.659	0.735
列线图模型	0.836 (0.727~0.926)	0.808	0.864	0.735

以早期预测 LA-NPC 患者 ICT 疗效^[14,15]。孙宗琼等^[14]的研究显示,高灌注血流量(TBF)值、低临床分

期的 NPC 患者对放化疗的敏感性大于低 TBF、高临床分期的患者。本研究单-多变量 Logistic 回归分析结果显示,病灶强化程度(OR=2.706, $P=0.038$)、T 分期(OR=0.450, $P=0.004$)是 ICT 有效的独立预测因子。病灶明显强化、低 T 分期的患者对 ICT 更加敏感,主要原因在于强化程度越明显的病灶,其肿瘤细胞增殖越活跃,内部血供也越丰富,使得肿瘤组织中的化疗药物浓度越高,从而增强肿瘤细胞的致死性,抑制肿瘤增殖^[16]。另外,T 分期越高,其肿瘤体积往往

越大,内部容易乏血供或发生坏死,导致化疗药物不能充分到达肿瘤间质内微血管,从而产生对化疗药物的抵抗。有研究表明一些免疫炎性指标如 NLR、PLR 与肿瘤患者生存率和治疗反应相关^[17,18]。Cuello-López 等^[17]研究发现,与高 PLR(≥ 150)组相比,低 PLR 组的新辅助化疗后的病理完全反应明显更高(分别为 35.1% 和 22.2%, $P=0.03$)。本研究结果也显示,低 PLR(< 189.8)的 NPC 患者对 ICT 更敏感(OR=0.289, $P<0.05$);但 NLR、LMR 等在不同疗效组之间的差异无统计学意义($P>0.05$),未来需要增大样本量进一步验证。

以上与 ICT 疗效显著相关的临床因素仅提供局限于解剖或病理生理方面的信息,不能反映肿瘤内部异质性。而影像组学可以对病灶图像信息进行无创定量分析从而深入地描述肿瘤异质性,反映肿瘤细胞的数量、增殖、血管生成、缺氧和坏死^[19],而以上因素与治疗反应和肿瘤预后密切相关^[20]。既往已有研究报道了基于 CT 或 MRI 的影像组学在预测乳腺癌、直肠癌等新辅助化疗疗效方面的可行性和应用前景^[21-23]。故本研究构建了基于增强 CT 的影像组学特征整合临床因素、CT 征象以及免疫炎性指标的列线图模型,将 ICT 有效的贡献因子权重进行了量化,实现了对 ICT 反应概率的定量、可视化预测。本研究最终筛选得到 22 个与 ICT 疗效密切相关的组学特征,发现一阶特征(4 个)和纹理特征(18 个)对 Rad-score 均有不同程度贡献,一阶统计特征包括第 10 个百分位数、峰度和偏度;纹理特征包括 3 个灰度依赖矩阵(GLDM)、5 个灰度共生矩阵(GLCM)、10 个灰度游程长度矩阵(GLRLM)。以上特征与 Liao 等^[7]筛选出的反映 ICT 疗效的大多数参数类别一致,表明这类组学特征参数在反映 NPC 患者对 ICT 敏感性方面有重要意义。本研究

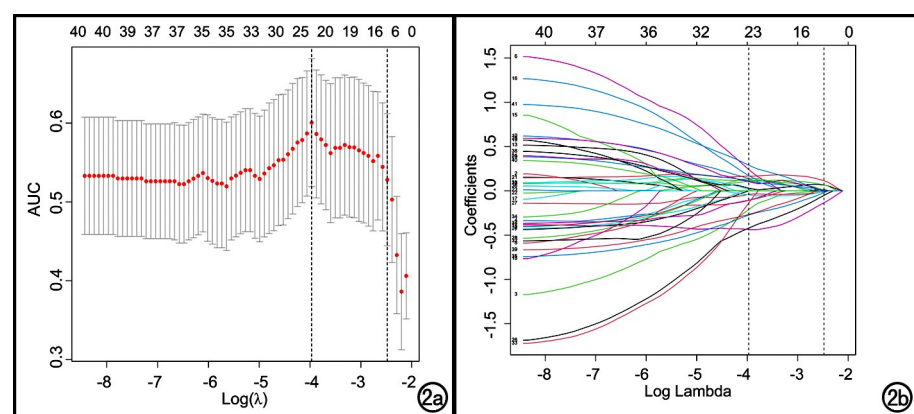


图 2 基于 LASSO-logistic 回归选择特征。a) 通过调整 λ 来取得最小二项式偏差; b) 使用 LASSO 和 10 倍交叉验证法选择最佳模型参数 λ , 纵轴为二项偏差, 横轴为 $\text{Log}(\lambda)$ 值。垂直虚线下方对应的是最佳值, 即在 $\lambda = -3.968$ 处得到 22 个最优特征。

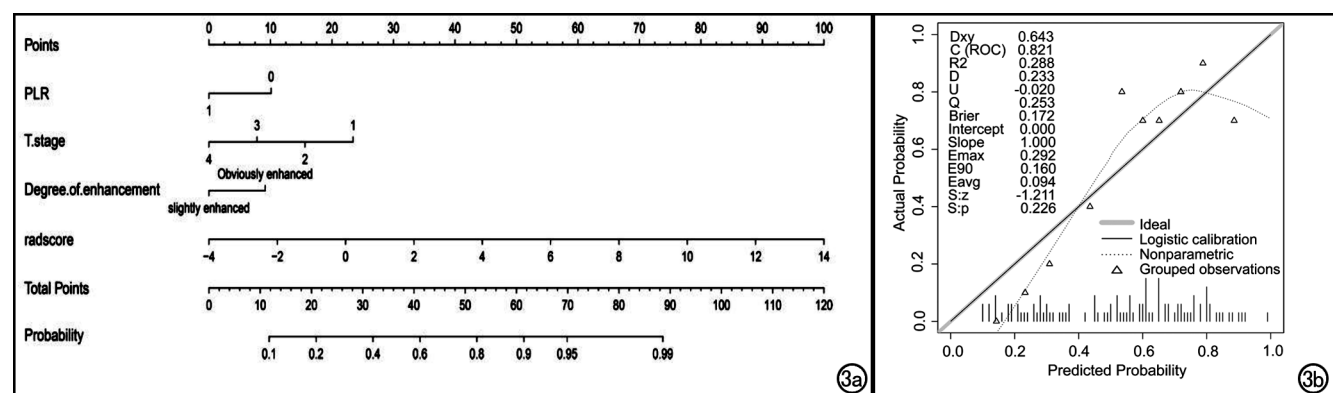


图 3 a) 列线图, 由 T 分期、强化程度、PLR、Rad-score 构成, 将某一特定患者三项得分相加算出总得分, 从而得到其相对应的 ICT 有效率, 0 表示 $\text{PLR} < 189.8$, 1 表示 $\text{PLR} \geq 189.8$; b) 校准曲线图。

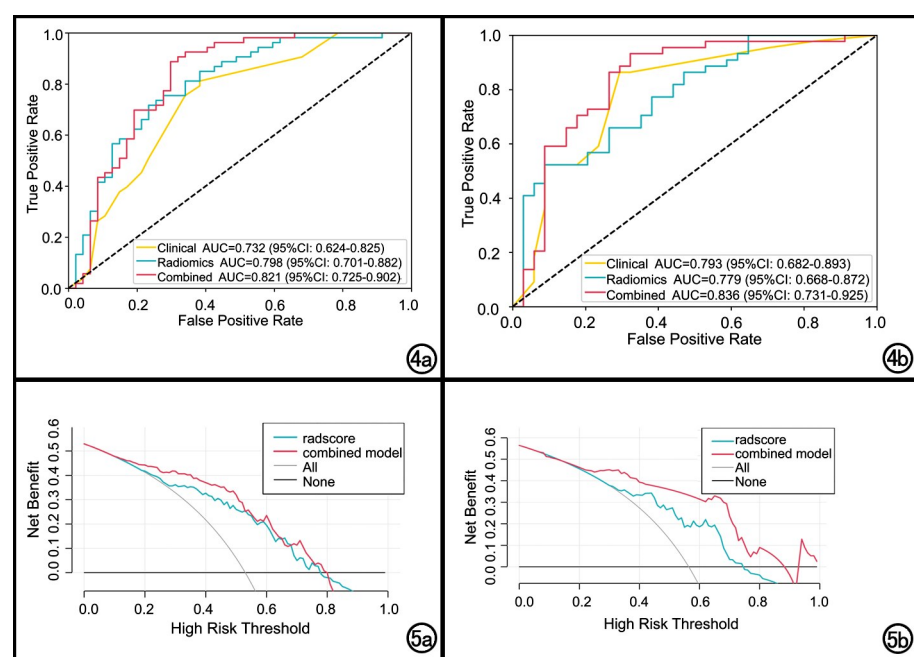


图 4 3 种模型预测 ICT 疗效反应的 ROC 曲线。a) 训练组; b) 验证组。

图 5 决策曲线图。纵轴(Y 轴)为净获收益率, 横轴(X 轴)为概率阈值。黑色横线假设所有患者对 ICT 无效, 都没有治疗, 此时, 无 ICT 临床净获益; 灰色曲线假设所有患者都对 ICT 敏感, 都进行了治疗。曲线显示风险阈值概率在 0.15~0.70(训练组)和 0.20~0.75(验证组)范围内, 应用列线图的净获益水平高于单纯组学模型。a) 训练组; b) 验证组。

发现单纯的组学模型能较好地预测 ICT 疗效(训练组和测试组的 AUC 分别为 0.798 和 0.779), AUC 值略高于 Liao 等建立的 Radiomics 模型结果(AUC 分别为 0.795 和 0.698)。本研究发现将具有统计学差异($P < 0.05$)的 3 个临床因素纳入 Rad-score 后所构建的联合模型的效能高于单一的临床或组学模型, 训练组中联合模型、临床模型、组学模型的 AUC 分别为 0.821、0.732、0.798; 测试组中联合模型、临床模型、组学模型的 AUC 分别为 0.836、0.793、0.779。这说明一些临床因素如 T 分期、PLR、病灶强化程度在预测 ICT 疗效方面也发挥着至关重要的作用, 以上因素的加入提高了模型的预测效能。因此, 在临床实际工作中, 需将临床因素、影像学征象、免疫炎症指标和 Rad-score 相整合以区分 ICT 有效与无效者。本研究建立的临床影像特征联合

组学特征的列线图可以对 LA-NPC 患者的 ICT 疗效进行无创、定量、个性化地预测,有助于临床决策和判断患者预后。且使用常规医学图像将影像组学应用于监测 ICT 疗效,为患者进行一次增强 CT 扫描增加了额外收益。

本研究存在以下局限性:①NPC 在本地区发病率低,样本量少,难以避免选择偏倚,且本研究为单中心研究,日后有待扩大样本量并在多中心验证;②仅采用了 Lasso-Logistic 模型而未建立其他机器学习模型,有待后续研究纳入进而优化 ICT 预测模型;③仅基于动脉期而未在静脉及平扫期图像上构建模型,所得模型效能是否最佳有待进一步建立其他期相模型进行对比验证。

综上所述,基于增强 CT 的影像组学联合传统临床影像特征的列线图能直观、量化、个性化地预测 LA-NPC 患者 ICT 的疗效,优于单一模型,可以作为一种无创的预测工具。

参考文献:

- [1] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] Fangzheng W, Quanquan S, Chuner J, et al. Gemcitabine/cisplatin induction chemotherapy before concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy improves outcomes for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 96798-97808.
- [3] Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. *N Eng J Med*, 2019, 381(12): 1124-1135.
- [4] Yen RF, Chen TH, Ting LL, et al. Early restaging whole-body ¹⁸F-FDG PET during induction chemotherapy predicts clinical outcome in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(10): 1152-1159.
- [5] Peng H, Chen L, Zhang Y, et al. The tumor response to induction chemotherapy has prognostic value for long-term survival outcomes after intensity-modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 24835.
- [6] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749-762.
- [7] Liao H, Chen X, Lu S, et al. MRI-based back propagation neural Network model as a powerful tool for predicting the response to induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022, 56(2): 547-559.
- [8] Hu CM, Zheng DC, Cao XS, et al. Application value of magnetic resonance radiomics and clinical nomograms in evaluating the sensitivity of neoadjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(1): 740776.
- [9] He T, Yan RN, Chen HY, et al. Comparing the 7th and 8th edi-

tions of UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma in the IMRT era[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 327.

- [10] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [11] Hu J, Zhao Y, Li M, et al. Machine learning-based radiomics analysis in predicting the meningioma grade using multiparametric MRI[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 131(10): 109251.
- [12] Ji GW, Zhu FP, Xu Q, et al. Radiomic features at contrast-enhanced CT predict recurrence in early stage hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study[J]. *Radiology*, 2020, 294(3): 568-579.
- [13] Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping[J]. *Radiology*, 2020, 295(2): 328-338.
- [14] 孙宗琼, 胡曙东, 薛倩, 等. 基于动脉自旋标记灌注参数和临床病理特征的列线图预测中晚期鼻咽癌放疗化疗疗效[J]. *中华放射学杂志*, 2022, 56(2): 156-162.
- [15] Zhao DW, Fan WJ, MENG LL, et al. Comparison of the pretreatment functional MRI metrics' efficacy in predicting locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma response to induction chemotherapy[J]. *Cancer Imaging*, 2021, 21(1): 59.
- [16] Zheng DC, Yue QY, REN W, et al. Early responses assessment of neoadjuvant chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma by serial dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. *Magn Reson Imaging*, 2017, 35(1): 125-131.
- [17] Cuello-López J, Fidalgo-Zapata A, López-Agudelo L, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio as a predictive factor of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207224.
- [18] Long YM, Zhang YT, Ni LW, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in neoadjuvant chemotherapy for solid tumors: A PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(29): e26202.
- [19] Aydos U, Ünal ER, Özcelik M, et al. Texture features of primary tumor on ¹⁸F-FDG PET images in non-small cell lung cancer: the relationship between imaging and histopathological parameters[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*, 2021, 40(6): 343-350.
- [20] Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S, et al. Tumor heterogeneity in colorectal cancer: what do we know so far? [J]. *Pathobiology*, 2018, 85(1-2): 72-84.
- [21] 余雅丽, 王晓, 查小明, 等. 基线 ADC 图全容积 ROI 影像组学模型预测肿块样乳腺癌新辅助化疗后获得病理完全缓解的价值[J]. *放射学实践*, 2022, 37(8): 987-994.
- [22] Guioit J, Vaidyanathan A, Deprez L, et al. A review in radiomics: making personalized medicine a reality via routine imaging[J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1): 426-440.
- [23] 朱洁, 沈浮, 袁渊, 等. 磁共振影像组学对直肠癌新辅助治疗后病理完全反应的评估价值[J]. *放射学实践*, 2022, 37(4): 426-431.

(收稿日期: 2022-06-01 修回日期: 2022-09-28)

体素内不相干运动扩散加权成像直方图分析评估浸润性乳腺癌分子亚型及预后因素研究

黄晓妮, 江远亮, 薛阳, 熊飞, 沈桂萍, 黄文才

【摘要】 目的:探讨基于体素内不相干运动扩散加权成像 (IVIM-DWI) 直方图参数分析评估浸润性乳腺癌分子亚型及预后因素的价值。**方法:**回顾性分析 105 例浸润性乳腺癌患者的临床、病理及影像资料。其中乳腺 IVIM-DWI 图像经后处理生成真实扩散系数 (D)、伪扩散系数 (D^*)、灌注分数 (f) 定量参数图, 并对参数图进行直方图分析, 获得各参数的最小值、最大值、平均值、中位数以及第 10、90 百分位数 (10th、90th)、偏度、峰度。应用 Logistic 回归构建乳腺癌分子亚型及预后因素的预测模型, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价模型预测能力。**结果:**对于分子亚型的预测, HER2 过表达型与非 HER2 过表达型模型的诊断效能最高, AUC 达 0.897 (95%CI: 0.822~0.948), Luminal 型与非 Luminal 型模型的 AUC 为 0.874 (95%CI: 0.795~0.931), 三阴性型与非三阴性型模型的 AUC 为 0.789 (95%CI: 0.698~0.862)。对于预后因素的预测, Ki-67 表达情况模型的诊断效能最高, AUC 达 0.810 (95%CI: 0.722~0.880), 淋巴结转移模型的 AUC 为 0.718 (95%CI: 0.613~0.808)。**结论:**基于 IVIM-DWI 直方图参数构建的模型能较好地预测浸润性乳腺癌的分子亚型及部分预后因素。

【关键词】 乳腺肿瘤; 磁共振成像; 扩散加权成像; 体素内不相干运动; 直方图; 分子亚型; 预后因素

【中图分类号】 R737.9; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)01-0227-06

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.01.006

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



Assessment of molecular subtypes and prognostic factors in invasive breast cancer by histogram analysis of intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging HUANG Xiao-ni, XUE Yang, XIONG Fei, et al. The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510510, China

【Abstract】 Objective: To explore the value of histogram analysis of intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging (IVIM-DWI) in evaluating the molecular subtypes and prognostic factors of invasive breast cancer. **Methods:** Clinical, pathological, and imaging data of 105 patients with invasive breast cancer were retrospectively analyzed. The quantitative parameter graphs of true diffusion coefficient (D), pseudo-diffusion coefficient (D^*), and perfusion fraction (f) were generated by post-processing IVIM-DWI. The minimum, maximum, mean, median values, 10th, 90th, skewness and kurtosis of each parameter graph were obtained by analyzing histograms. The prediction model of breast cancer molecular subtypes and prognostic factors was constructed by logistic regression, and the predictive ability of the model was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** HER2 overexpressed and non-HER2 overexpressed models had the highest diagnostic efficacy on predicting molecular subtypes and AUC was 0.897 (95%CI: 0.822~0.948). The AUC was 0.874 (95%CI: 0.795~0.931) for Luminal and non-Luminal models and 0.789 (95%CI: 0.698~0.862) for triple-negative and non-triple-negative models. For prognostic factors, the Ki-67 expression model had the highest diagnostic efficacy with an AUC of 0.810 (95%CI: 0.722~0.880). The AUC for lymph node metastasis model was 0.718 (95%CI: 0.613~0.808). **Conclusion:** The model based on IVIM-DWI histogram can predict the molecular subtypes and some prognostic factors of invasive breast cancer.

作者单位: 510510 广州, 南方医科大学第一临床医学院 (黄晓妮、黄文才); 430064 武汉, 中部战区总医院放射诊断科 (薛阳、熊飞、沈桂萍、黄文才、江远亮)

作者简介: 黄晓妮 (1995-), 女, 广东湛江人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事乳腺疾病影像诊断和研究工作。

通讯作者: 黄文才, E-mail: dr_hwang@163.com

基金项目: 湖北省卫生健康委科研联合项目 (WJ2019H113); 湖北省自然科学基金资助项目 (2019CFB285)

【Key words】 Breast tumor; Magnetic resonance imaging; Diffusion weighted imaging; Intra-voxel incoherent motion; Histogram; Molecular subtypes; Prognostic factors

乳腺癌在 2020 年已超过肺癌成为女性最常见的恶性肿瘤^[1],随着乳腺癌筛查的普及,越来越多的乳腺癌在早期被检出,并通过个体化治疗大大地提高了患者的生存率。临床上通常根据免疫组化把乳腺癌分为 4 种分子亚型,即 Luminal A 型、Luminal B 型、HER2 过表达型及三阴性型^[2]。不同亚型的乳腺癌不仅在组织学上存在较大差异,在治疗方法及预后上也有很大不同。另外乳腺癌的预后与肿瘤的组织学分级、腋窝淋巴结是否转移及 Ki-67 表达情况密切相关。

扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)及其表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)已被常规应用于乳腺疾病的评估,但 ADC 值容易受到组织血流微循环灌注的影响。LeBihan 等^[3]提出的体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)模型,在基于双指数拟合方式分离得出真实扩散系数(D)、与肿瘤血管密度相关的伪扩散系数(D^*)及与肿瘤组织内血容量相关的灌注分数(f),较单指数模型能更准确反映组织的真实微环境^[4],因而能更好地用于鉴别乳腺肿瘤良恶性、预测乳腺癌分子亚型和预后、评估乳腺癌新辅助化疗疗效等^[5-8]。另外,直方图分析作为近年来一种新兴的定量分析方法,能够进行更深层次的数据挖掘,更准确反映病变的异质性^[9]。因此,本研究旨在探讨 IVIM-DWI 直方图参数分析评估浸润性乳腺癌分子亚型及预后因素的价值,为乳腺癌的个体化治疗提供更多有价值的信息。

材料与方法

1. 病例资料

回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 10 月因乳腺病变于我院就诊并行 MRI 检查的患者病例资料,所有患者均在检查前签署知情同意书。病例纳入标准:①乳腺 MRI 检查前未进行过乳腺相关的穿刺活检、化学治疗、放射治疗或切除术等治疗;②MRI 检查后 2 周内经手术或穿刺病理证实为浸润性乳腺癌;③患者临床和病理资料完整。病例排除标准:图像质量不佳,不能用于分析。最后共 105 例患者纳入本研究,均为女性,年龄 30~77 岁,平均(55±13)岁。

2. 检查方法

MRI 检查采用美国 GE Signa HDxt 1.5T MRI 扫描仪,乳腺专用 8 通道相控表面线圈。患者取俯卧位,足先进,双侧乳腺自然下垂于线圈内。磁共振常规平扫序列及参数:①轴面 FSE T_1 WI 序列,TR 650.0 ms,TE 9.6 ms,层厚 4.0 mm,层间距 1.0 mm,视

野 300 mm×300 mm,矩阵 320×224;②轴面 STIR 序列,TR 5800.0 ms,TE 42.0 ms,层厚 4.0 mm,层间距 1.0 mm,视野 300 mm×300 mm,矩阵 320×224;③双乳矢状面 FSE T_2 WI 序列,TR 3800.0 ms,TE 85.0 ms,层厚 4.0 mm,层间距 1.0 mm,视野 200 mm×200 mm,矩阵 320×224。DWI 序列及参数:DWI(多 b 值)采用轴面 FSE-EPI 技术扫描,b 值取 0、50、150、200、600、1000、2000 s/mm²,TR 5000.0 ms,TE 93.0 ms,层厚 4.0 mm,层间距 1.0 mm,视野 300 mm×300 mm,矩阵 128×128。磁共振动态对比增强(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)采用轴面 VIBRANT 技术行 3D 动态扫描,扫描参数:TR 5.4 ms,TE 2.6 ms,翻转角 12°,层厚 2.8 mm,层间距 0 mm,视野 320 mm×320 mm,矩阵 416×320。动态增强扫描前先扫蒙片,然后采用高压注射器经肘静脉团注对比剂钆喷酸葡胺注射液,剂量为 0.2 mL/kg,流率为 2.0 mL/s,对比剂注射完成后立即注射 20 mL 生理盐水,即刻连续扫描 10 个时相,单期扫描时间约为 58 s,共需约 10 min。

3. 图像分析

将多 b 值 DWI 图像输入 Firevoxel 开源软件(CAI²R, New York University, NY, USA)进行 IVIM 双指数模型直方图分析。在轴面 $b = 1000$ s/mm² DWI 图像从上到下逐层手动勾画整个病灶感兴趣区(region of interest, ROI),包含病灶的囊变、坏死区或出血区域,以此来更好地评估异质性。病灶 ROI 由 1 位具有 3 年乳腺 MRI 诊断经验的放射科医师勾画,肿瘤的大小、形态参考 DCE-MRI 图像,当病灶范围不确定时,由另 1 位具有 10 年以上乳腺 MRI 诊断经验的医师确定。分别在生成的 D、 D^* 、f 值直方图上记录每个病灶相应的最小值(minimum)、最大值(maximum)、平均值(mean)、中位数(median)以及第 10、90 百分位数(10th、90th)、偏度(skewness)、峰度(kurtosis)。

4. 病理分析

组织病理学评估包括病理类型、组织学分级、腋窝淋巴结转移情况以及 ER、PR、HER2、Ki-67 表达情况的检测。组织学分级采用 Nottingham 分级系统进行评估,将 I 级定义为低级别组,II 级、III 级定义为高级别组^[10]。根据腋窝淋巴结是否转移分为淋巴结阳性组和淋巴结阴性组。ER、PR 判定标准参考《乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南(2015 版)》^[11]: ER、PR 细胞核染色≥1%定义为阳性,反之为阴性。

HER2 判定标准参考《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》^[12];HER2 标记为阳性(++)或原位杂交检测为 HER2 基因扩增时定义为 HER2 阳性。Ki-67 根据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 版)》标准^[13]; $>20\%$ 为高表达, $\leq 20\%$ 为低表达。基于免疫组化结果将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER2 过表达型和三阴性型 4 种分子亚型^[14]。

5. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料以平均值 $\pm$ 标准差表示,计数资料以频数(%)表示,采用 Kruskal-Wallis H 检验比较 IVIM-DWI 直方图参数在四组分子亚型间的差异,Logistic 逐步回归法进行预测模型的建立,先纳入 D 值、 D^* 值、 f 值所有直方图参数,再选择向前逐步:(Conditional 条件法)筛选变量,得到预测分子亚型、预后因素模型的二元 logistic 回归方程及预测概率。采用 MedCalc 软件绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,得到各模型的曲线下面积(area under curve, AUC)、敏感度及特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般资料

本研究纳入 105 例乳腺癌患者,均为女性、单发病灶,年龄 30~77 岁,平均(55 $\pm$ 13)岁;病灶最大横截面直径为 8.39~49.50 mm,中位数 23.26 mm;肿块型 81 例(77.1%),非肿块型 24 例(22.9%);组织学分级 1 级 2 例(2.3%),2 级 63 例(72.4%),3 级 22 例(25.3%)(部分穿刺活检病例无组织学分级信息);腋窝淋巴结阳性 48 例(53.3%),阴性 42 例(46.7%)(部分穿刺活

检病例无淋巴结相关信息);病理类型均为非特殊类型浸润性乳腺癌,按分子亚型分类,Luminal A 型 29 例(27.6%),Luminal B 型 42 例(40.0%),HER2 过表达型 20 例(19.1%),三阴性型 14 例(13.3%,图 1);Ki-67 高表达 68 例(64.8%),低表达 37 例(35.2%)。

2. 不同分子亚型乳腺癌 IVIM-DWI 直方图定量参数分析

D 值的平均值、中位数、10th、90th 及偏度在四组间差异有统计学意义($P < 0.05$); D^* 值的所有直方图参数在四组间差异均有统计学意义($P < 0.05$); f 值的最小值、最大值、平均值、中位数及偏度在四组间差异有统计学差异($P < 0.05$,表 1)。

3. 构建基于 IVIM-DWI 直方图参数的乳腺癌分子亚型预测模型

采用 Logistic 逐步回归法筛选直方图参数,分别得到预测 Luminal 型与非 Luminal 型乳腺癌模型的回归方程为:Logit(P) = 4.202 + 5.185 $\times D_{\min}$ - 9.340 $\times D_{10th}^*$;预测 HER2 过表达型与非 HER2 过表达型乳腺癌模型的回归方程为:Logit(P) = -1.349 - 7.178 $\times D_{\min}$ + 9.382 $\times D_{10th}^*$ - 0.08 $\times f_{\text{median}}$;预测三阴性型与非三阴性型乳腺癌模型的回归方程为:Logit(P) = -6.553 + 4.454 $\times D_{10th}$ + 0.006 $\times f_{\text{median}}$;两组间不同分子亚型乳腺癌预测模型的 ROC 曲线分析结果见表 2。

4. 构建基于 IVIM-DWI 直方图参数的乳腺癌预后因素预测模型

采用 Logistic 逐步回归法筛选直方图参数,得到预测组织学分级模型的回归方程为 Logit(P) = 3.750,由于此模型方程是常量,无预测能力。预测腋窝淋巴结是否转移模型的回归方程为:Logit(P) =

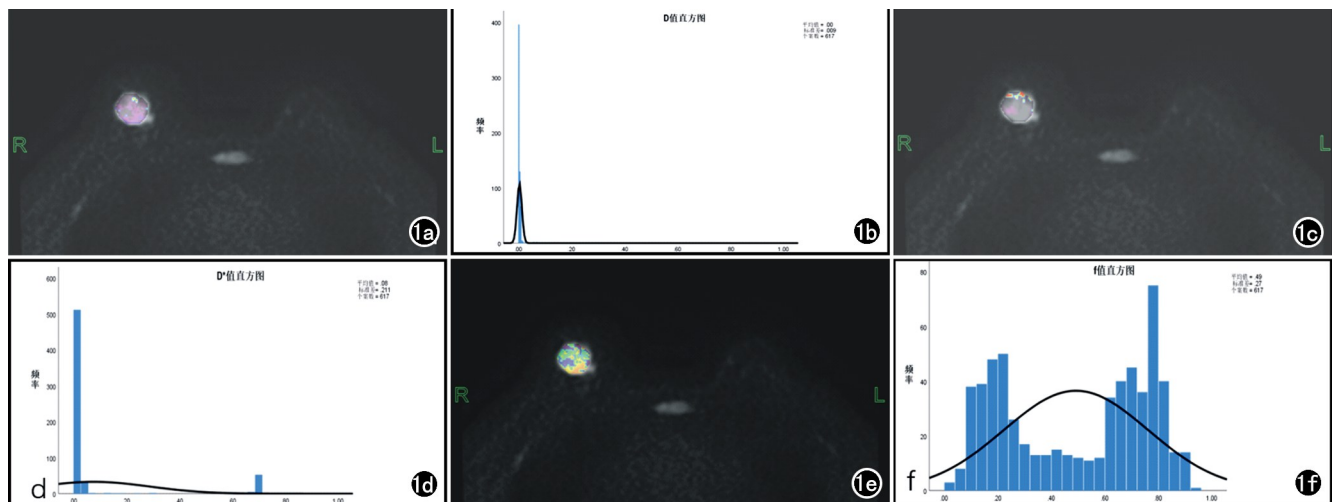


图 1 三阴性型乳腺癌患者,女,32 岁,R-IDC(非特殊类型),组织学 3 级。肿瘤大小为 27.4 mm $\times$ 20.3 mm $\times$ 31.5 mm,ALN 3/13。ER(-),PR(-),HER2(-),Ki-67 约 70%。a)D 值伪彩图;b)D 值直方图;c)D* 值伪彩图;d)D* 值直方图;e)f 值伪彩图;f)f 值直方图。

表 1 不同分子亚型间 IVIM-DWI 直方图参数比较结果

指标	Luminal A (n=29)	Luminal B (n=42)	HER2 过表达 (n=20)	三阴性型 (n=14)	H 值	P 值
D 值						
最小值	0.03±0.14	0.01±0.06	0.01±0.05	0.01±0.02	7.587	0.055
最大值	9.27±1.29	9.15±1.12	9.26±0.90	9.51±0.63	1.038	0.792
平均值	1.74±0.41	1.90±0.55	2.02±0.36	2.29±0.51	12.356	0.006
中位数	0.81±0.30	1.39±0.75	1.59±0.55	1.64±0.56	29.350	0.01
10th	0.09±0.17	0.16±0.20	0.22±0.22	0.38±0.29	18.166	0.01
90th	4.83±1.25	4.41±1.19	4.41±0.64	5.20±1.21	8.428	0.038
偏度	1559.23±609.18	1330.58±1092.60	1258.45±503.57	1065.10±455.90	12.872	0.005
峰度	2323.03±3950.98	3066.16±10336.23	1992.90±2093.01	795.40±1678.90	7.701	0.053
D* 值						
最小值	0.02±0.09	0.01±0.02	0.01±0.03	0.08±0.19	10.344	0.016
最大值	827.62±122.39	708.18±213.68	745.88±189.63	743.20±61.62	8.596	0.035
平均值	68.09±64.52	45.29±55.26	64.64±41.67	54.80±42.46	11.973	0.007
中位数	15.45±74.25	3.04±7.47	1.92±1.22	5.11±15.46	12.042	0.007
10th	0.23±0.16	0.26±0.17	0.54±0.17	0.45±0.18	37.718	0.01
90th	215.68±292.94	121.15±222.54	246.59±286.86	158.42±240.76	13.057	0.005
偏度	3604.50±1761.33	5688.98±3744.13	3796.82±2231.41	4163.53±1756.12	9.215	0.027
峰度	714870.31±13786.06	46657.43±72638.25	18197.61±25019.18	18668.40±16263.80	9.400	0.024
f 值						
最小值	7.51±38.58	13.30±28.26	7.88±26.71	12.49±18.67	21.246	0.01
最大值	988.45±55.94	984.10±35.14	988.99±37.17	987.00±26.12	13.464	0.004
平均值	525.27±58.38	519.94±77.26	473.21±44.89	525.55±44.47	16.957	0.001
中位数	541.86±124.85	575.82±173.63	429.65±106.85	617.33±121.68	21.795	0.01
10th	120.31±56.55	108.71±51.27	117.25±33.44	124.48±28.77	1.604	0.658
90th	917.28±85.22	888.67±70.06	901.59±83.10	872.43±45.74	7.172	0.067
偏度	-86.16±270.70	-164.65±433.65	219.19±311.71	-262.66±288.80	20.748	0.01
峰度	-1209.28±268.43	-1086.29±945.78	-1225.88±325.74	-1386.50±225.91	4.224	0.238

注: D、D*、f 值单位为 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。

表 2 不同分子亚型乳腺癌预测模型的 ROC 曲线分析结果

项目	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)
Luminal 型 vs 非 Luminal 型	0.874 (0.795~0.931)	80.28	85.29
HER2 过表达型 vs 非 HER2 过表达型	0.897 (0.822~0.948)	85.00	85.88
三阴性型 vs 非三阴性型	0.789 (0.698~0.862)	71.43	81.32

$12.632-3.573\times D_{10th}-2.403\times D_{10th}^*-0.012\times f_{90th}$; 预测 Ki-67 表达情况模型的回归方程为: $\text{Logit}(P)=-3.784+3.046\times D_{\text{median}}+0.001\times D_{\text{skewness}}$; 乳腺癌预后因素预测模型的 ROC 曲线分析结果见表 3。

表 3 乳腺癌预后因素预测模型的 ROC 曲线分析结果

项目	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)
淋巴结转移	0.718 (0.613~0.808)	77.08	57.14
Ki-67	0.810 (0.722~0.880)	63.24	94.59

讨 论

双指数模型 IVIM-DWI 通过多 b 值区分组织扩散和灌注,较传统的 DWI 能提供更多的微环境信息。本研究探讨了 IVIM-DWI 定量参数直方图分析评估浸润性乳腺癌分子亚型及预后因素的价值,通过 Logistic 逐步回归法共建立了 6 个预测模型,研究结果显示除了预测组织学分级的模型外,其余预测模型 AUC 均大于 0.7,最高可达 0.874。研究结果表明基于 IVIM-DWI 定量参数直方图构建的模型能较好地预测

浸润性乳腺癌的分子亚型及部分预后因素。
1.IVIM-DWI 定量参数直方图评估乳腺癌分子亚型
本研究中,除了 D 值的最大值、最小值、峰度和 f 值的峰度、10th、90th,其余参数在不同分子亚型乳腺癌间差异均有统计学意义。而刘瑜琳等^[15]的研究发现,只有 D_{max} 、 $D_{\text{偏度}}$ 、 $D_{\text{峰度}}$ 、 D_{min}^* 、 D_{max}^* 、 $D_{\text{偏度}}^*$ 、 f_{10th} 、 f_{25th} 和 $f_{\text{偏度}}$ 在不同分子亚型乳腺癌间差异具有统计学意义。两项研究的结果不完全相同,分析原因可能与 b 值的数量及分布不同有关。刘瑜琳等^[15]采用了 12 个不同 b 值(范围 0~1500 s/mm²)计算 IVIM 定量参数的直方图数值,而本研究采用了 7 个不同 b 值(范围 0~2000 s/mm²)进行计算。目前 IVIM 的研究对于 b 值的数量、分布以及最佳阈值无统一标准,尚需进一步研究^[16]。
冯雯等^[17]基于 IVIM-DWI 定量参数直方图构建诊断模型,预测 Luminal A 型的模型 AUC 最大(AUC=0.857,95%CI:0.751~0.962),而预测 Luminal B 型

的模型 AUC 最小 ($AUC = 0.645$, 95% CI: $0.546 \sim 0.743$)。本研究通过 Logistic 回归构建模型发现, Luminal 型与非 Luminal 型、HER2 过表达型与非 HER2 过表达型、三阴性型与非三阴性型乳腺癌预测模型 AUC 均大于 0.7, 具有良好的诊断效能, 其中 HER2 过表达型与非 HER2 过表达型预测模型的诊断效能最高, AUC 达 0.897 (95% CI: $0.822 \sim 0.948$), 该模型纳入的参数包括 $D_{\min}$ 、 D_{10th}^* 及 f_{median} ; 三阴性型与非三阴性型预测模型的诊断效能最低, AUC 为 0.789 (95% CI: $0.698 \sim 0.862$), 该模型纳入的参数包括 D_{10th} 、 f_{median} 。分析其原因, 可能是由于 HER2 不仅可阻碍肿瘤细胞凋亡机制, 还可诱导血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的生成, 促进血管通透性增加和血管形成^[18], 而 HER2 过表达型与非 HER2 过表达型预测模型同时纳入了代表肿瘤细胞真实扩散情况的 D 值及反映肿瘤内部血流灌注和分布的 D^* 值、 f 值, 能够全面分析病灶的肿瘤微环境, 从而提高模型的预测效能; 而三阴性型与非三阴性型预测模型只纳入了 D 值及 f 值的直方图参数, 缺少了 D^* 值的直方图参数; 再者两个预测模型在 D 值的直方图参数上也存在差异, 可能与 $D_{\min}$ 在 HER2 过表达型乳腺癌预测模型中所占的权重较 D_{10th} 在三阴性型乳腺癌预测模型中所占权重高有关。

2. IVIM-DWI 定量参数直方图评估乳腺癌预后因素

安婷婷等^[19]的研究表明乳腺癌分级与 D 值呈负相关, 与 D^* 值呈正相关, f 值组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。刘瑜琳等^[20]研究指出 D 值、 D^* 值的直方图参数与乳腺癌 Ki-67 增殖指数存在相关性。本研究没有对 IVIM 直方图参数与乳腺癌预后因素进行 Spearman 相关性分析, 而是进一步使用 Logistic 回归构建预测预后因素的模型。本研究中除组织学分级预测模型外, 淋巴结转移、Ki-67 表达情况的预测模型 AUC 均大于 0.7, 具有良好的诊断效能, Ki-67 表达情况预测模型的诊断效能较淋巴结转移预测模型高 (AUC 分别为 0.810 、 0.718)。冯雯等^[17]的研究中基于 Logistic 回归的诊断模型较单个直方图参数 (AUC 均 > 0.5) 具有更高的诊断效能, 其中鉴别 Ki-67 表达情况的模型效能最高, AUC 为 0.861 (95% CI: $0.761 \sim 0.960$), 与本研究结果相似。Ki-67 是一种与有丝分裂关系密切的蛋白质抗原, 是反映细胞增殖情况的指标, 其数值越大, 表示肿瘤细胞密度越高, 导致水分子扩散受限, D 值降低。本研究 Ki-67 表达情况预测模型同时纳入了 D_{median} 、 D_{skewness} , 提高了模型的诊断效能。虽然淋巴结转移预测模型同时纳入了 D 值、 D^* 值及 f 值直方图参数, 但模型的诊断效能没有只纳入 D 值的

Ki-67 表达情况预测模型高, 分析其原因, 可能是由于淋巴结状态与 IVIM 定量参数的相关性较弱。车树楠等^[10]、李晓芳等^[21]研究表明双指数模型各参数在淋巴结阴性组与阳性组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 通过病灶的 IVIM 参数判断腋窝淋巴结是否转移仍有待进一步研究。

本研究存在以下局限性: ①样本量相对较小, 尤其是三阴性型乳腺癌病例占比少, 可能对结果造成一定的偏差; ②手动勾画 ROI 可能导致肿瘤边界存在人工偏差, 应用自动分割算法可以减少人为偏差; ③本研究采用的直方图分析方法, 只是影像组学的一阶特征, 后续将进一步运用影像组学的方法进行更深入的研究。

综上所述, 基于 IVIM-DWI 定量参数直方图构建的模型能较好地预测乳腺癌分子亚型和部分预后因素, 可为乳腺癌患者个性化治疗提供更多有价值的信息。

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] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer; St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015[J]. Ann Oncol, 2015, 26(8): 1533-1546.
- [3] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J]. Radiology, 1986, 161(2): 401-407.
- [4] 魏清顺, 周祖邦, 李淑兰, 等. 体素内不相干运动成像应用于乳腺癌研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(6): 938-941.
- [5] 王志远, 吴海龙, 李淑豪, 等. IVIM-DWI 与 DCE-MRI 定量参数鉴别乳腺良恶性肿瘤的对照研究[J]. 放射学实践, 2021, 36(12): 1514-1519.
- [6] Ma Y, Shan D, Wei J, et al. Application of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in differential diagnosis and molecular subtype analysis of breast cancer[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 3034-3043.
- [7] He M, Ruan H, Ma M, et al. Application of diffusion weighted imaging techniques for differentiating benign and malignant breast lesions[J]. Front Oncol, 2021, 11(6): 694634.
- [8] Zhao M, Wu Q, Guo L, et al. Magnetic resonance imaging features for predicting axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer[J]. Eur J Radiol, 2020, 129(8): 109093.
- [9] 汤卫霞, 盛美红, 龚沈初, 等. 乳腺 MR 图像纹理分析在乳腺癌中的研究进展[J]. 放射学实践, 2021, 36(7): 930-933.
- [10] 车树楠, 李静, 欧阳汉, 等. 扩散加权成像体素内不相干运动模型参数与乳腺癌预后因素及分子亚型的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(3): 367-371.
- [11] 杨文涛, 步宏. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(4): 237-239.
- [12] 乳腺癌 HER2 检测指南 (2019 版) 编写组. 乳腺癌 HER2 检测指

- 南(2019 版)[J].中华病理学杂志,2019,48(3):169-175.
- [13] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(10):954-1040.
- [14] 孙向洁,杨文涛.免疫组织化学在乳腺癌分子分型中的作用及目前存在的问题[J].中国癌症杂志,2019,29(3):161-165.
- [15] 刘瑜琳.IVIM-DWI 定量参数直方图分析与乳腺癌免疫组化指标及分子分型的相关性研究[D].兰州:兰州大学,2020.
- [16] 王铭,田为中.体素内不相干运动扩散加权成像在乳腺癌中的临床应用进展[J].临床放射学杂志,2021,40(2):401-404.
- [17] 冯雯.IVIM 直方图参数评价非特殊型浸润性乳腺癌预后因素的初步研究[D].兰州:兰州大学,2021.
- [18] Lee EY, Yu X, Chu MM, et al. Perfusion and diffusion characteristics of cervical cancer based on intravoxel incoherent motion MR imaging-a pilot study[J]. Eur Radiol, 2014, 24(7): 1506-1513.
- [19] 安婷婷,靳先文,王大伟,等.磁共振体素内不相干运动成像在乳腺癌分级中的应用[J].医学影像学杂志,2017,27(3):479-483.
- [20] 刘瑜琳,章蓉,岳丽娜,等.IVIM 定量参数直方图与乳腺癌 Ki-67 增殖指数的相关性研究[J].磁共振成像,2020,11(2):118-123.
- [21] 李晓芳.DWI 单、双指数模型在浸润性乳腺癌预后因素中的应用价值研究[D].湖南:南华大学,2021.

(收稿日期:2022-01-18 修回日期:2022-06-29)



北京大学图书馆
PEKING UNIVERSITY LIBRARY

《中文核心期刊要目总览》入编通知

《放射学实践》主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《放射学实践》入编《中文核心期刊要目总览》2020年版(即第9版)临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了74个学科的核心期刊表,并逐一对照核心期刊进行了著录。著录项目包括:刊名、并列刊名、主办单位、出版年、出版频率、中图分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、电话、网址、内容简介等。

评选核心期刊的工作是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院文献情报中心、重庆维普资讯有限公司、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆和北京世纪超星信息技术发展有限责任公司等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

项目组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被摘量(全文、摘要)、被摘率(全文、摘要)、被引量、他引量(期刊、博士论文)、影响因子、他引影响因子、5年影响因子、5年他引影响因子、特征因子、论文影响分值、论文被引指数、互引指数、获奖或被重要检索系统收录、基金论文比(国家级、省部级)、Web下载量、Web下载率16个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达48种,统计到的文献数量共计142亿余篇次,涉及期刊13764种。参加核心期刊评审的学科专家1万多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1990种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2020年版编委会

2021年3月



MRI 纹理分析评估肝外胆管癌淋巴结转移的价值

杨春梅, 舒健, 陆笑非, 苏松, 周铁军

【摘要】 目的:探讨 MRI 纹理分析评估肝外胆管癌淋巴结转移的价值。**方法:**回顾性搜集我院 2011 年 1 月至 2020 年 03 月经病理证实的肝外胆管癌患者 110 例, 根据病理结果分为淋巴结转移组 ($n=31$) 和无转移组 ($n=79$)。所有患者术前均行腹部 3.0T MRI 扫描, 于轴面 T_1 WI、 T_2 WI 及扩散加权成像 (DWI) 图像上选取病灶最大层面, 使用 MaZda 软件手工勾画感兴趣区并提取肿瘤的纹理特征 (300 种)。每种 MRI 序列利用 Fisher 系数、分类错误概率联合平均相关系数及交互信息的方法分别选择 30 种最佳纹理特征。采用多层感知器整合三种 MRI 序列上选择的 90 种最佳纹理特征。以 80% 作为训练集, 20% 作为测试集, 重复操作 100 次, 建立预测肝外胆管癌淋巴结转移的模型并评估其性能。**结果:**110 例患者中 31 例被病理学证实有淋巴结转移, 79 例无淋巴结转移。淋巴结转移组与无转移组的病灶病理分化程度 ($P=0.036$) 及大小 ($P=0.002$) 差异均有统计学意义, 而两组患者的年龄、性别及肿瘤位置差异均无统计学意义。两位放射科医师对提取的纹理特征进行相关性分析的组内相关系数为 0.97 (0.774~1.000, $P<0.001$), 组间相关系数为 0.93 (0.751~1.000, $P<0.001$), 表明本研究具有良好的组内及组间一致性。多层感知器模型能较好地预测肝外胆管癌的淋巴结转移, 平均曲线下面积为 0.895 (0.748~0.996), 在训练集及测试集中的预测准确率分别为 83.4% (67.8%~100%)、85.0% (64.0%~100%)。**结论:**基于多层感知器的 MRI 纹理分析能较好地评估肝外胆管癌的淋巴结转移, 有助于最佳治疗方案的选择并评估其预后。

【关键词】 磁共振成像; 纹理分析; 多层感知器; 肝外胆管癌; 淋巴结转移

【中图分类号】 R735.8; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)01-0033-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.01.007

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Texture analysis of magnetic resonance imaging for evaluating lymph node metastases of extrahepatic cholangiocarcinoma YANG Chun-mei, SHU Jian, LU Xiao-fei, et al. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan 646000, China

【Abstract】 Objective: To explore the value of texture analysis of magnetic resonance imaging in evaluating lymph node metastases (LNM) of extrahepatic cholangiocarcinoma (ECC). **Methods:** A total of 110 patients with ECC confirmed by pathology from January 2011 to March 2020 in our hospital were retrospectively collected and analyzed. All subjects were divided into LNM ($n=31$) and non-LNM group ($n=79$) based on pathological status of the lymph nodes. All patients underwent preoperative abdominal MRI scan on a 3.0T MRI scanner. Regions of interest (ROIs, placed on the maximum section of the tumor) were delineated manually on axial T_1 -precontrast weighted imaging (T_1 WI), T_2 -weighted imaging (T_2 WI) and diffusion weighted imaging (DWI) and 300 texture features were extracted from each ROI using MaZda software. Thirty optimal texture features for each MRI sequence were selected based on Fisher coefficients, minimization of both classification error probability and average correlation coefficients (POE+ACC), and mutual information (MI) coefficients. Multi-layer perceptron (MLP) was used to integrate 90 optimal texture features selected from three MRI sequences. With 80% of the samples as the training set and 20% as the test set, the above steps were repeated for 100 times to establish a model for predicting LNM of ECC and evaluate its performance. **Results:** Of the 110 patients, 31 were diagnosed with lymphatic metastasis by pathological examination and 79 were di-

作者单位: 646000 四川, 西南医科大学附属医院放射科(杨春梅, 舒健, 陆笑非), 肝胆外科(苏松), 病理科(周铁军)

作者简介: 杨春梅(1993-), 女, 四川乐山人, 硕士, 医师, 主要从事影像诊断工作。

通讯作者: 舒健, E-mail: shujiannc@163.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82272077)、西南医科大学校级科研项目资助项目(2020ZRQNA041)

agnosed without lymphatic metastasis. There were statistically significant differences in differentiation degree ($P=0.036$) and lesion size ($P=0.002$) between LNM and non-LNM group, while there were no statistically significant differences in the age, gender and tumor location between the two groups. The mean intraclass correlation coefficient (ICC) was 0.97 (0.774~1.000, $P<0.001$) in intra-observer agreement and the mean ICC was 0.93 (0.751~1.000, $P<0.001$) in inter-observer agreement between two radiologists, which showed an intra-observer and inter-observer satisfactory consistency. The model based on MLP had a better performance for predicting LNM of ECC. It showed an average area under the curve of 0.895 (0.748~0.996), with the prediction accuracy of 83.4% (67.8%~100%) and 85.0% (64.0%~100%) in the training and test cohorts, respectively. **Conclusion:** Texture analysis based on MRI performed well in predicting LNM of ECC through MLP, which may guide optimal treatment planning and help to determine prognosis.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Texture analysis; Multi-layer perceptron; Extrahepatic cholangiocarcinoma; Lymph node metastases

胆管癌是起源于胆管上皮的恶性肿瘤,包括肝内及肝外胆管癌^[1]。肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)起源于肝实质外的胆管,约占所有胆管癌的 80%,其发病率及死亡率逐年上升,并且预后很差^[2,3]。唯一有效的治愈方式为完整地外科手术切除^[4],但大多数患者切除后仍然可能局部复发或发生远处转移^[5],相关研究报道淋巴结转移与其预后密切相关^[6,7]。因此寻找一种无创、客观的方法评估 ECC 的淋巴结转移十分重要,有助于指导临床选择最佳治疗策略并改善预后。目前 ECC 的诊断“金标准”是病理活检,但其为有创性检查,受采样误差、患者接受度及观察者的主观因素影响。

评估 ECC 传统的影像学方法包括超声、CT、正电子发射断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)、MRI 及胆管造影等^[8-12],但这些传统的方法均以主观评估为基础,并不能定量地评估 ECC 的淋巴结转移,而且无法获取其细胞、生理甚至基因层面的信息^[13,14]。纹理分析可以定量、客观地评估肿瘤的异质性,有助于临床决策、风险预估及预后评估。近年来,胆管癌尤其是肝内胆管癌的纹理分析及影像组学分析已有初步研究^[15-19],但单独对于 ECC 的纹理分析国内外尚未见类似的报道。本研究旨在探讨 MRI 纹理分析评估 ECC 淋巴结转移的价值。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性搜集 2011 年 1 月至 2020 年 3 月我院 ECC 患者的临床病理资料。病例纳入标准:①术前行腹部 3.0T MRI 检查;②行外科手术切除并行病理学检查。病例排除标准:①MRI 图像缺失及病灶无法识别。②无完整病理学资料,如缺失淋巴结是否转移。③检查

前做过其他治疗,如放疗、化疗等。④有多种肿瘤病史。最终本研究共纳入 110 例 ECC 患者。搜集患者的临床及病理资料并记录,包括年龄、性别、肿瘤位置(肝门、远端)、肿瘤大小(为轴面上肿瘤最大层面的长径)、病理分化程度以及淋巴结是否转移(手术清扫的淋巴结组织中观察到癌细胞即可证实为转移)。所有患者的病理学资料由一位有 10 年诊断经验的病理科医师进行评估。

2. MRI 扫描方法

所有患者术前均行腹部 MRI 扫描,扫描设备为 Philips Achieva 3.0T (Amsterdam, Netherlands) 双梯度超导高场磁共振扫描仪,16 通道相控阵腹部线圈。扫描前患者禁食 4~8 h,并进行呼吸训练,于吸气末屏气时进行腹部扫描,不能屏气者采用呼吸触发扫描。患者取仰卧位,扫描范围从膈顶至肝脏下缘。扫描序列包括轴面 T_1 高分辨各向同性容积激发序列(T_1 -weighted imaging, T_1 WI)、轴面快速自旋回波脂肪抑制序列(T_2 -weighted imaging, T_2 WI)、冠状面快速自旋回波 T_2 WI 序列、轴面扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、轴面双回波化学位移成像序列及 T_1 动态增强 MRI。 T_1 WI 序列扫描参数:TE 1.44 ms, TR 3.1 ms,视野 280 mm×305 mm,矩阵 244×186,层厚 3 mm,层间距 1.5 mm,翻转角 10°,激励次数 1 次,层数 120 层。 T_2 WI 序列扫描参数:TE 70 ms, TR 1610 ms,视野 280 mm×305 mm,矩阵 176×201,层厚 7 mm,层间距 1.0 mm,翻转角 90°,激励次数 2 次,层数 24 层。DWI 序列扫描参数:TE 52 ms, TR 934 ms,视野 280 mm×305 mm,矩阵 100×124,层厚 7 mm,层间距 1 mm,翻转角 90°,激励次数 4 次,层数 48 层, b 值取 800 s/mm²。

3. 图像处理

将所有符合纳入、排除标准患者的 MRI 图像传输

至后处理工作站 Philips Extended MR Workspace 2.6.3.4, 获取轴面 T_1 WI、 T_2 WI 及 DWI 图像, 并选取病灶最大截面的 MRI 图像以 BMP 格式保存, 用作下一步的纹理特征提取及分析。

4. 图像分割及纹理特征提取

将所有患者病灶最大截面的 MRI 图像依次导入 MaZda 软件 (version 4.6, <http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda/>), 使用 MaZda 软件进行图像的标准化处理, 即将图像的标准化范围控制在 $(\mu - 3SD, \mu + 3SD)$ (μ 为平均灰度/信号强度值, SD 为标准差), 以缩小不同序列 MRI 图像对比度及明亮度差异的影响。由一位经验丰富的放射科医师在病灶最大层面手动勾画 ECC 的感兴趣区 (region of interest, ROI), 避开邻近的血管及胆管 (图 1)。为了缩小部分容积效应, 沿肿瘤边缘 1~2 mm 进行病灶勾画。每例患者选取轴面 T_1 WI、 T_2 WI 及 DWI 图像进行勾画, 得到 3 个 ROIs。最终本研究中 100 例患者得到了 300 个 ROIs。

MaZda 软件可以提取六大类纹理特征, 包括灰度直方图 (histogram)、绝对梯度 (absolute gradient, GRA)、灰度共生矩阵 (gray-level co-occurrence matrix, GLCM)、运行长度矩阵 (run-length matrix, RUN)、自回归模型 (autoregressive model, ARM) 及小波转换 (wavelet transform, WAV)。本研究中每个 ROI 可以提取 300 种纹理特征。

5. 组内及组间一致性评估

本研究随机选取 20 例研究对象的 T_1 WI、 T_2 WI 及 DWI 图像, 由两位经验丰富的放射科医师进行组内及组间的一致性研究。对于组内一致性评估, 由第一位放射科医师按照一定方法及步骤勾画 20 例患者 T_1 WI、 T_2 WI 及 DWI 图像上的 ROI 并提取病灶的纹理特征, 于 2 周内用同样方法及步骤再次勾画这 20 例患者 T_1 WI、 T_2 WI 及 DWI 图像上的 ROI 并提取纹理特征, 然后将两次提取的 20 例患者的纹理特征进行组

内相关分析。与此同时第二位放射科医师按照相同方法及步骤勾画这 20 例患者 T_1 WI、 T_2 WI 及 DWI 图像上的 ROI 并提取相应的纹理特征, 将第二位放射科医师提取的病灶纹理特征与第一位放射科医师第一次勾画病灶提取的纹理特征进行组间相关分析。用组内/组间相关系数 (inter- and intra-class correlation coefficient, ICC) 值评估组内及组间分析的一致性。ICC > 0.75 表明组内或组间分析的一致性较好。

6. 纹理特征的降维与选择

使用 MaZda 软件提供的费希尔参数法 (fisher coefficient, Fisher)、最小分类误差与最小平均相关系数法 (minimisation of both of both classification error probability combined with average correlation coefficients, POE+ACC) 及相关信息测度法 (mutual information, MI) 三种特征选择方法分别对 T_1 WI、 T_2 WI 及 DWI 图像的 300 种纹理特征进行降维, 每种序列得到 30 种最佳纹理特征。

7. 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。年龄及病灶大小值符合正态性分布, 以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验。对于分类变量, 包括性别、肿瘤的位置及病理分化程度, 组间比较采用 χ^2 检验。采用神经网络-多层感知器整合三种 MRI 序列上选择的 90 种最佳纹理特征 (图 2), 以样本的 80% 作为训练集, 20% 作为测试集, 重复操作 100 次, 建立预测 ECC 淋巴结转移的模型, 并采用曲线下面积 (area under the curve, AUC) 及预测准确率来评估模型的性能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料

本研究共纳入 110 例 ECC 患者, 其中男 60 例, 女 50 例, 年龄 28~83 岁, 平均 (57.6 ± 9.9) 岁。所有肿瘤病灶均经病理学证实为腺癌, 其中 31 例被病理学证



图 1 ECC 患者 MRI 图像上 ROI 的勾画。采用 MaZda 软件手动勾画 ROI, 避开邻近的血管及胆管。为了缩小部分容积效应, 沿肿瘤边缘 1~2mm 进行病灶勾画。a) 轴面 T_1 WI 图像; b) 轴面 T_2 WI 图像; c) 轴面 DWI 图像。

实有淋巴结转移(淋巴结转移组,图 3),79 例无淋巴结转移(淋巴结无转移组)。淋巴结转移组与无转移组病灶的病理分化程度($P=0.036$)及大小差异有统计学意义($P=0.002$),而两组患者的年龄、性别及肿瘤位置差异无统计学意义(表 1)。

表 1 ECC 患者的临床病理学特征

特征	淋巴结 无转移组 (n=79)	淋巴结 有转移组 (n=31)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	58.3±9.4	55.8±10.8	1.179	0.241
性别[n(%)]			0.909	0.340
男	43 (39.1)	17(15.5)		
女	36 (32.7)	14 (12.7)		
肿瘤位置[n(%)]			1.309	0.253
肝门	32 (29.1)	17 (15.5)		
远端	47(42.7)	14 (12.7)		
分化程度[n(%)]			4.400	0.036
高分化	35(31.8)	9(8.2)		
中-低分化	44(40.0)	22(19.4)		
病灶大小(cm)	1.3±0.7	1.8±0.8	-3.101	0.002

2.组内及组间一致性评估

本研究随机选取了 20 例患者进行组内及组间一致性评估,从病灶中提取的 300 种纹理特征均有较好的一致性。组内相关性分析的平均 ICC 值为 0.97 (0.774~1.000, $P<0.001$),组间相关性分析的平均 ICC 值为 0.93 (0.751~1.000, $P<0.001$)。

3.特征选择及模型构建

T₁WI、T₂WI 及 DWI 三种 MRI 序列提取的特征经降维后总共得到 90 种最佳的纹理特征,包括 Histogram 纹理特征 5 种,GRA 纹理特征 5 种,GLCM 纹理特征 43 种,RUN 纹理特征 19 种,ARM 纹理特征 4 种,WAV 纹理特征 14 种。ROC 曲线分析结果显示,使用多层感知器建立的预测模型其平均 AUC 为0.895 (0.748~0.996,图 4),在训练集及测试集中的预测准确率分别为 83.4%(67.8%~100%)、85.0%(64.0%~100%),表明该模型能较好地预测 ECC 的淋巴结转移。

讨 论

至今为止,ECC 仍是预后很差的恶性肿瘤,且淋

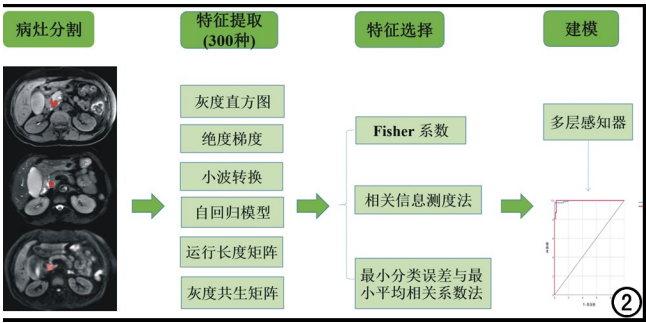


图 2 本研究纹理分析的流程图。选取 ECC 患者的轴面 T₁WI、T₂WI 及 DWI 图像(病灶最大层面),使用 MaZda 软件手动勾画感兴趣区,并提取肿瘤的纹理特征(包括 6 大类,约 300 种纹理特征)。三种 MRI 序列使用 Fisher 法、最小分类误差与最小平均相关系数法及相关信息测度法等三种降维方法分别选择了 30 种最佳纹理特征。采用多层感知器分析 90 种最佳纹理特征,建立相应的模型预测 ECC 的淋巴结转移,并采用受试者工作特征曲线评估模型性能。

巴结转移是其重要的预后因素。因此,淋巴结转移的判定对 ECC 治疗策略的选择及预后评估均有重要意义。但目前仍然缺乏准确、无创及定量的评估 ECC 淋巴结转移的方法。相关文献报道,CT、MRI 及 PET/CT 已经用于胆管癌淋巴结转移的诊断与评估^[10,20,21],由于 MRI 无辐射,软组织分辨率高,被认为是目前评估 ECC 最精确无创的检查方法^[11]。相关研究表明,与 CT 相比,MRI 及 PET/CT 诊断胆管癌淋巴结转移的准确率较高,分别约 66.0%^[21]、72.7%^[10]。但这些影像学征象的评估都是基于放射科医师主观的认知和判定,并不能精确定量地评估 ECC 的淋巴结转移,无法完全满足临床的需求。因此,需要寻找一种无创、定量的方法准确评估 ECC 的淋巴结转移,有助于指导最佳治疗方案的选择及评估患者预后。纹理分析通过提取影像图像上(如 CT、MRI、PET/CT)病灶内的纹理特征,定量分析病灶内的异质性,有助于疾病的

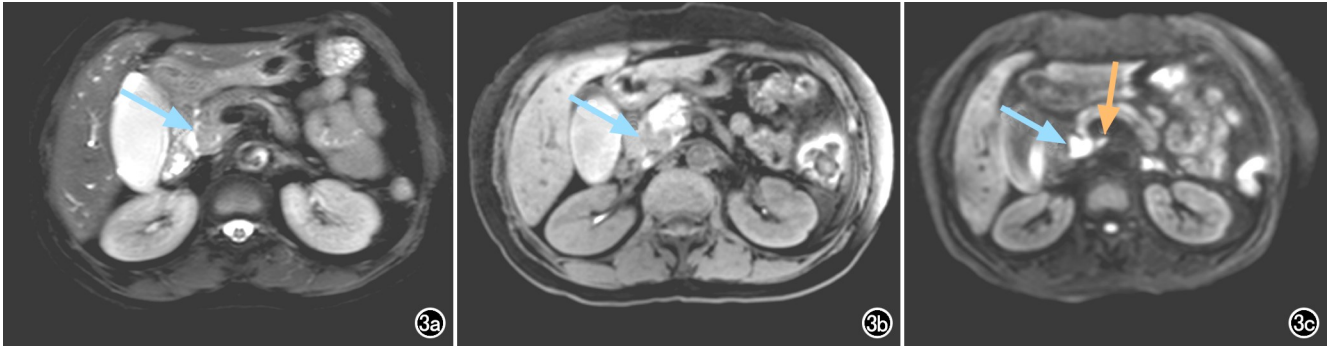


图 3 远端胆管癌伴淋巴结转移患者,女,56 岁。蓝箭头所指为肝外胆管癌病灶,黄箭头所指为淋巴结。a) T₁WI 图像; b) T₂WI 图像; c) DWI 图像。

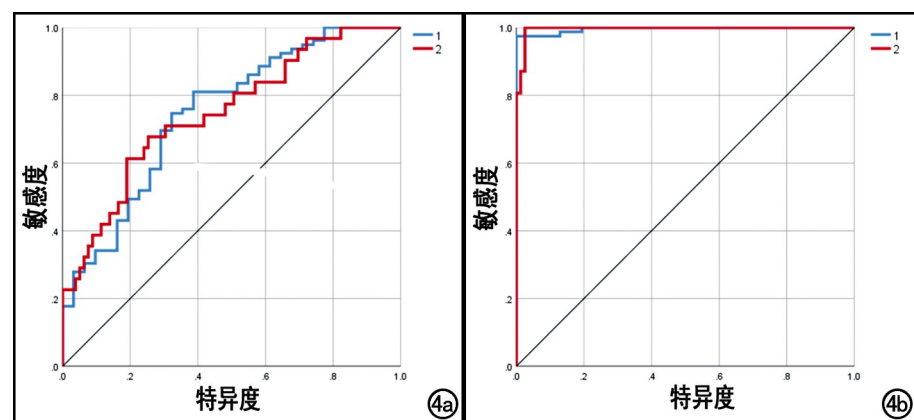


图 4 多层感知器模型预测 ECC 淋巴结转移的 ROC 曲线。1 代表淋巴结无转移,2 代表淋巴结有转移;a) 最小 AUC 为 0.748; b) 最大 AUC 为 0.996。

诊断、鉴别诊断、临床决策及预后评估^[22]。纹理特征反映的是肿瘤内部的异质性,包括基因、蛋白质、细胞、微环境、组织和器官等各个层次。本研究通过纹理分析,从提取的特征中发掘出人眼不能识别的 ECC 病理生理方面的信息,寻找出一种无创、客观、准确的方法来评估 ECC 的淋巴结转移。相关研究表明,纹理分析有助于评估肿瘤的淋巴结转移^[23-25]。对于胆管癌,许多学者已经提取出肿瘤的纹理特征,并对胆管癌进行纹理分析,或者基于纹理特征建立相应的影像组学模型,用于胆管癌的诊断、鉴别诊断及预后评估^[15-19]。在一项回顾性研究中,研究者发现某些纹理参数与胆管癌表皮生长因子受体及血管内皮生长因子受体密切相关,表明基于 CT 的纹理分析可以预测胆管癌的物质表达,指导临床治疗及评估预后^[15]。除此之外,基于纹理特征的影像组学分析也可用于预测部分肝脏切除术后肝内胆管癌的早期复发,有助于临床选择合适的治疗方案^[16]。Peng 等^[26]建立了基于肿瘤纹理特征的超声影像组学模型,可用于评估肝内胆管癌的多种生物学行为,有助于患者预后的评估及个体化治疗。目前基于增强 CT 及 MRI 的影像组学模型已经被建立用于预测胆管癌的淋巴结转移,并显示了较好的预测效能,其最高 AUC 值为 0.89^[17]。但目前大多数基于纹理特征的影像组学分析是关于肝内胆管癌的研究,很少有文献单独对 ECC 进行纹理分析或建立影像组学模型来预测其淋巴结转移的情况。由于肝内胆管癌与 ECC 在起源、生长模式、发生率、致死率、影像学表现及预后方面均存在很大差异^[27],而且基于我们前期对于 ECC 的 MRI 影像组学研究^[28],因此使用纹理分析来判断 ECC 的淋巴结转移情况并评估其预测效能。

多层感知器是一种前向的神经网络,它的输入是一组向量,输出为另一组向量。多层感知器由输入层、隐藏层和输出层构成,其中隐藏层又可以包含多层。

每层由多个节点构成,每层又可以传递给下一层,直到输出层,同时在迭代过程中不断调整权重以训练学习算法,使得预测误差最小化。因此本研究首先选取了 ECC 患者的 T₁WI、T₂WI 及 DWI 序列的轴面图像,从每个 ROI 中提取出 300 种纹理特征,并进行降维选取 90 种最佳纹理特征,再采用多层感知器建立相应的模型来预测 ECC 的淋巴结转移。对于 ECC 的淋巴结转移,本研究的多层感知器模型在训练集及测试集中的预测准确率分别 83.4% (67.8% ~

100%)、85.0% (64.0% ~ 100%),其平均 AUC 达到了 0.895,最大为 0.996,优于传统影像学方法的评估,如 MRI、PET/CT^[10,21] 及 CT^[29,30] 等,表明基于多层感知器的 MRI 纹理分析能够较好地预测 ECC 的淋巴结转移。笔者查阅文献发现,本研究是第一个基于纹理分析并采用多层感知器来评估 ECC 淋巴结转移的研究,并达到了较好的预测效能;这是本研究的创新之处,表明纹理分析在 ECC 的术前评估是很有潜力的,可以作为一种新的定量工具用于预测 ECC 的淋巴结转移,有助于 ECC 患者最佳治疗方案的选择并改善其预后。

本研究存在以下局限性:①本研究是回顾性研究且样本量较少,需要前瞻性的大样本的研究进一步建立相应的预测模型评估 ECC 的淋巴结转移;②本研究属于单中心研究,并不能代表不同地区 ECC 淋巴结转移的分析结果,因此在未来的工作中,我们会采取多中心研究进一步验证预测模型的诊断效能和可重复性;③本研究对 ECC 病灶进行二维纹理分析,而不是三维分析,可能导致肿瘤内部分信息的缺失,因此,我们需要在以后的工作中对病灶整体进行分析;④本研究的纹理分析只纳入了肿瘤的纹理特征,其他临床、病理、影像学特征甚至基因相关的特征应该被整合进来以建立更好的预测模型;⑤本研究缺乏外部验证集来验证模型的诊断效能,因此在进一步研究中,我们将纳入外部验证集来评估模型的效能。

综上所述,基于 MRI 的纹理分析能很好地预测 ECC 的淋巴结转移,在 ECC 的无创性诊断及预测中具有重要应用价值,有助于临床治疗方案的选择及预后评估。

参考文献:

- [1] Oliveira IS, Kilcoyne A, Everett JM, et al. Cholangiocarcinoma: classification, diagnosis, staging, imaging features, and management[J]. Abdom Radiol (NY), 2017, 42(6):1637-1649.

- [2] DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(5): 755-762.
- [3] Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, et al. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U.S.: intrahepatic disease on the rise[J]. *Oncologist*, 2016, 21(5): 594-599.
- [4] Buettner S, van Vugt JL, Ijzermans JN, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 22(10): 1131-1142.
- [5] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy improves survival after aggressive surgical resection for advanced biliary carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(6): 950-956.
- [6] Mao ZY, Guo XC, Su D, et al. Prognostic factors of cholangiocarcinoma after surgical resection: a retrospective study of 293 patients[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21(13): 2375-2381.
- [7] Zhang JW, Chu YM, Lan ZM, et al. Correlation between metastatic lymph node ratio and prognosis in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(14): 4255-4260.
- [8] Sotoudehmanesh R, Nejati N, Farsinejad M, et al. Efficacy of endoscopic ultrasonography in evaluation of undetermined etiology of common bile duct dilatation on abdominal ultrasonography[J]. *Middle East J Dig Dis*, 2016, 8(4): 267-272.
- [9] Asayama Y, Nishie A, Ishigami K, et al. Prognostic significance of contrast-enhanced CT attenuation value in extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(6): 2563-2569.
- [10] Ma KW, Cheung TT, She WH, et al. Diagnostic and prognostic role of 18-FDG PET/CT in the management of resectable biliary tract cancer[J]. *World J Surg*, 2018, 42(3): 823-834.
- [11] Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of cholangiocarcinoma[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(5): 1165-1179.
- [12] Voigtländer T, Lankisch T. Endoscopic diagnosis of cholangiocarcinoma: from endoscopic retrograde cholangiography to bile proteomics[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29(2): 267-275.
- [13] Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, et al. Artificial intelligence in radiology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(8): 500-510.
- [14] Tekkeşin A. Artificial Intelligence in healthcare: past, present and future[J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 22(Suppl 2): 8-9.
- [15] Sadot E, Simpson AL, Do RK, et al. Cholangiocarcinoma: correlation between molecular profiling and imaging phenotypes[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132953.
- [16] Liang W, Xu L, Yang P, et al. Novel Nomogram for preoperative prediction of early recurrence in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2018, 8(4): 360.
- [17] Ji GW, Zhu FP, Zhang YD, et al. A radiomics approach to predict lymph node metastasis and clinical outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(7): 3725-3735.
- [18] Ji GW, Zhang YD, Zhang H, et al. Biliary tract cancer at CT: a radiomics-based model to predict lymph node metastasis and survival outcomes[J]. *Radiology*, 2019, 290(1): 90-98.
- [19] Xu L, Yang P, Liang W, et al. A radiomics approach based on support vector machine using MR images for preoperative lymph node status evaluation in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Theranostics*, 2019, 9(18): 5374-5385.
- [20] Zhu Y, Mao Y, Chen J, et al. Preoperative computed tomography features of intrahepatic cholangiocarcinoma for predicting lymph node metastasis and overall survival[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2019, 43(5): 729-735.
- [21] Promsorn J, Soontrapa W, Somsap K, et al. Evaluation of the diagnostic performance of apparent diffusion coefficient (ADC) values on diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) in differentiating between benign and metastatic lymph nodes in cases of cholangiocarcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(2): 473-481.
- [22] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [23] Kim SY, Lee E, Nam SJ, et al. Ultrasound texture analysis: association with lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176103.
- [24] Gu Y, She Y, Xie D, et al. A texture analysis-based prediction model for lymph node metastasis in stage IA lung adenocarcinoma[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106(1): 214-220.
- [25] Liu S, Shi H, Ji C, et al. Preoperative CT texture analysis of gastric cancer: correlations with postoperative TNM staging[J]. *Clin Radiol*, 2018, 73(8): 756.e751-756.e759.
- [26] Peng YT, Zhou CY, Lin P, et al. Preoperative ultrasound radiomics signatures for noninvasive evaluation of biological characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(6): 785-797.
- [27] Blechacz B. Cholangiocarcinoma: current knowledge and new developments[J]. *Gut Liver*, 2017, 11(1): 13-26.
- [28] Yang C, Huang M, Li S, et al. Radiomics model of magnetic resonance imaging for predicting pathological grading and lymph node metastases of extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2020, 470(1): 1-7.
- [29] 陈涛, 潘爱珍, 陈焕伟. MSCT 胆管成像对高位胆管癌的诊断价值[J]. *放射学实践*, 2010, 25(8): 877-879.
- [30] 张珊珊, 夏进东, 陈晓荣, 等. MSCT 对肝门区胆管癌的诊断与可切除性评价[J]. *放射学实践*, 2010, 25(9): 1026-1029.

(收稿日期: 2022-01-08 修回日期: 2022-04-07)