

# 基于基线 CT 预测进展期胃癌新辅助化疗反应的 Logistic 回归模型研究

吴奇珊<sup>1,2</sup>, 李柯颖<sup>1</sup>, 皈燕<sup>3</sup>, 陈天武<sup>4</sup>

(1. 川北医学院附属医院放射科, 四川 南充 637000; 2. 复旦大学附属金山医院放射科, 上海 210508; 3. 川北医学院附属医院肿瘤科, 四川 南充 637000; 4. 重庆医科大学附属第二医院放射科, 重庆 400010)

**【摘要】目的:** 构建基于基线 CT 预测进展期胃癌新辅助化疗反应的 Logistic 回归模型。**方法:** 收集 156 例进展期胃癌患者接受新辅助化疗前后的 CT 影像资料及临床资料, 按 3:1 的比例随机分为训练集 ( $n = 117$ ) 与验证集 ( $n = 39$ )。单因素分析训练集治疗前相关指标与胃癌新辅助化疗反应性的关系; 多因素 Logistic 回归分析影响预测胃癌新辅助化疗反应性的独立因素, 并构建 Logistic 回归模型; 受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 评估模型的预测效能, 并在验证集中通过 Kappa 检验予以验证。**结果:** 单因素分析显示, 训练集患者治疗前 cT 分期、淋巴结转移及原发肿瘤体积 (GTV) 在有反应和无反应患者中比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, cT 分期、cN 分期、GTV 是影响治疗反应性的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示, 基于独立影响因素构建的 Logistic 回归模型在训练集中预测治疗反应性的 AUC 为 0.724。Kappa 检验显示, 基于独立影响因素构建的 Logistic 回归模型在验证集中预测效能表现良好 ( $Kappa = 0.623$ )。**结论:** 基于治疗前 cT 分期、淋巴结转移、GTV 构建的 Logistic 回归模型对预测进展期胃癌新辅助化疗反应性有较大价值。

**【关键词】** 胃癌; 新辅助化疗; 治疗反应性; 预测; 体层摄影术, X 线计算机

**【中图分类号】** R735.2 **【文献标志码】** A

## Development of Logistic regression model based on baseline CT to predict neoadjuvant chemotherapy response in advanced gastric cancer

WU Ke-shan<sup>1,2</sup>, LI Ke-ying<sup>1</sup>, GUI Yan<sup>3</sup>, CHEN Tian-wu<sup>4</sup>

(1. Department of Radiology Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan; 2. Department of Radiology, Jinshan Hospital Affiliated of Fudan University, Shanghai 210508; 3. Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan; 4. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**【Abstract】Objective:** To construct a Logistic regression model based on baseline CT to predict neoadjuvant chemotherapy response in advanced gastric cancer. **Methods:** Pretherapeutic and posttreatment CT imaging data and clinical data of 156 patients with advanced gastric cancer receiving neoadjuvant chemotherapy were retrospectively collected. The collected cases were randomly assigned into the training cohort ( $n = 117$ ) and the validation cohort ( $n = 39$ ) at a ratio of 3:1. In the training cohort, the univariate analysis were performed to explore the relationship between relevant pretherapeutic indicators and the response of gastric cancer, and the indicators with statistical difference were included in a multivariate Logistic regression to determine the independent predictors. Subsequently, a Logistic regression model was constructed based on above independent predictors. Predictive performance of the model was evaluated by the receiver operating characteristic curve (ROC) and area under the ROC curve (AUC). In the validation cohort, the prediction efficiency of the model was verified by Kappa test. **Results:** In the training cohort, the univariate analysis showed statistically significant difference in cT stage, cN stage, and gross tumor volume (GTV) between patients with and without response ( $P < 0.05$ ). Multivariate analyses showed that cT stage, cN stage, and GTV were independent influencing factors of the response ( $P < 0.05$ ). ROC showed that the AUC of the Logistic regression model based on independent predictors to predict the treatment response was 0.724. In the validation cohort, the predictive model also performed well ( $Kappa = 0.623$ ). **Conclusion:** The Logistic regression model developed based on the cT staging, cN stage, and GTV is of great value in predicting the response of advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy.

**【Key words】** Gastric cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Treatment response; Prediction; Tomography, X-ray computed

胃癌是常见的恶性肿瘤,发病率和死亡率分别排名第五和第四<sup>[1]</sup>。基于胃癌早期临床症状不明显的特点,导致大多数患者在到院就诊时已经发展到进展期,预后较差,根治性切除术后5年总生存率为30%~40%<sup>[2]</sup>。胃癌治疗方式主要有外科手术、内镜切除、放化疗等<sup>[3]</sup>,但均对进展期胃癌患者达不到理想的治疗效果。目前新辅助治疗在临床应用广泛,临床试验<sup>[4]</sup>表明,术前新辅助治疗(化疗、放化疗或联合靶向治疗)可以改善患者的治疗效果和预后。进展期胃癌患者使用术前新辅助治疗效果明显,比其他治疗方式具有更好的效果,明显改善了R0切除率和预后<sup>[5-6]</sup>。近年来,随着新辅助治疗在临床越来越多应用,新辅助化疗方案多西紫杉醇、奥沙利铂与替吉奥逐渐变成围手术期治疗的首选方案,原理是缩小肿瘤及防止复发<sup>[6]</sup>。新辅助化疗在进展期胃癌中的抗肿瘤疗效,取得了满意的治疗效果<sup>[7]</sup>,但不同患者对于该治疗的反应性也有差异。目前评估进展期胃癌的标准方法是内镜和CT检查,相比于内镜检查,CT不仅是无创的影像学诊断方法,且可以更好的量化肿瘤的形态特征(如肿瘤直径和体积及肿瘤分期和清晰的病灶位置)。在临床上,CT在患者的治疗方案和随访中也有至关重要的作用。本研究旨在探究增强CT检查和新辅助化疗反应性的相关影响因素,并构建Logistic回归模型,为进展期胃癌患者制定个体化治疗方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年11月川北医学院附属医院156例经病理证实为进展期胃癌的患者为研究对象,按3:1随机分为训练集( $n=117$ )与验证集( $n=39$ )。本研究经医院医学伦理审查委员会批准。纳入标准:(1)术前有诊断胃癌的病理结果,临床T分期为cT<sub>2</sub>-cT<sub>4</sub>期;(2)患者接受了3个周期的新辅助化疗;(3)患者在新辅助治疗前行上腹部CT增强扫描。排除标准:(1)患者在此前接受过任何肿瘤对症治疗(如放化疗);(2)患者合并多发恶性肿瘤;(3)图像质量较差。见表1。

### 1.2 方法

1.2.1 新辅助化疗方案 所有患者均接受3个周期的新辅助化疗,并在化疗前行上腹部CT增强检查。新辅助治疗具体治疗药物为:多西紫杉醇、奥沙利铂与替吉奥三药联合治疗。新辅助治疗后约4~6周再次行上腹部CT增强检查,以判断其疗效。

1.2.2 CT扫描 采用CT机[GE LightSpeed VCT (GE medical systems, USA)]扫描上腹部,扫描范围

为膈穹窿到肾脏中部平面。CT图像采集之前,使用100~200 mL水作为阴性对比剂。常规CT平扫后,采用高压注射器经肘静脉注射碘造影剂(omnipaque, iohexol, GE healthcare, USA)25~30 s后行增强扫描,造影剂总剂量为1.5 mL/kg,注射速度3 mL/s;扫描参数:管电压为120 kV,管电流为200 mA,探测器准直宽度64 mm×0.625 mm,扫描层厚5 mm,球管转速0.5 s/r,螺距0.9,矩阵512, mm×512 mm。最后将扫描图像传至工作站,设置纵隔窗窗宽400 HU、窗位38 HU,提取数据。

表1 训练集和验证集患者一般资料[n(%), M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

资料	训练集(n=117)	验证集(n=39)	$\chi^2/Z$ 值	P值
性别			0.221	0.596
男	88(75.21)	29(74.36)		
女	29(24.79)	10(25.64)		
年龄(岁)	64(63,70)	66(61,71)	-0.396	0.799
cT分期			0.249	0.534
cT <sub>2</sub>	31(26.50)	14(35.90)		
cT <sub>3</sub>	64(54.70)	14(35.90)		
cT <sub>4</sub>	21(17.95)	15(38.46)		
淋巴结转移(例)			0.282	0.502
阴性	76(64.96)	20(51.28)		
阳性	41(35.04)	19(48.72)		
GTV(cm <sup>3</sup> )	48.6(29.1,68.10)	43.5(28.20,58.8)	-0.847	0.063

1.2.3 肿瘤反应性评估 根据《实体肿瘤反应评价标准》(RECIST)1.1版评价。完全缓解(complete response, CR):所有靶病灶消失,任何转移性淋巴结的短径必须缩短至<10 mm;部分缓解(partial response, PR):以基线直径总和作为参考值,靶病灶的直径总和减小 $\geq 30\%$ ;疾病进展(progressive disease, PD):出现一个或多个新病变,或所有靶病灶的最大直径总和增加 $\geq 20\%$ ;病情稳定(stable disease, SD):直径总和既没有减少得足够多并达到PR,也没有增加得足够多并达到PD。在两个治疗周期内出现CR或PR的患者被认为是有反应组;出现PD或SD的患者被认为是无反应组。

1.2.4 CT图像分析 根据治疗前增强扫描门静脉期CT图像评估肿瘤相关特征,如肿瘤cT分期和淋巴结转移,根据美国国立综合癌症网络(NCCN)指南评估胃癌分期<sup>[8]</sup>。cT分期:cT<sub>2</sub>期肿瘤为浸润固有肌层;cT<sub>3</sub>期肿瘤为浸润浆膜;cT<sub>4</sub>期为浸润邻近结构。治疗前淋巴结转移:腹部淋巴结短径>1 cm,认为是转移性淋巴结。治疗前GTV在3D-slicer 4.11上进行测量。在胃壁病变区域人工勾画肿瘤形状,然后软件自动计算。为了确保变量测量的可重复性,分别由具有3年和2年独立测量了胃癌的cT分期、淋巴结转移、GTV,1个月后观察者1重新测量所有病变,以验证可重复性。见图1及图2。

### 1.3 观察指标

(1)训练集中观察者内与观察者间定性和定量指标的可重复性;(2)影响训练集患者新辅助化疗反应性的单因素;(3)影响训练集患者新辅助化疗反应性的多因素;(4)Logistic 回归模型对验证集患者新辅助化疗疗效的预测效能。

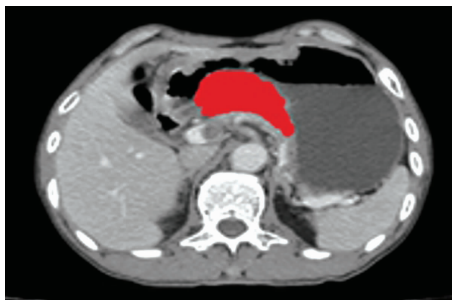


图 1 进展期胃癌患者原发肿瘤体积勾画

患者,男性,76岁,进展期胃癌。在轴位增强 CT 图像上勾画肿瘤面积(红色阴影所示),再逐层勾画,最终得出原发肿瘤体积为 72.62 cm<sup>3</sup>。

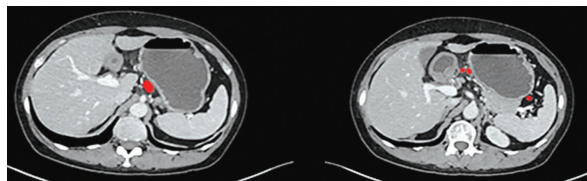


图 2 进展期胃癌患者转移淋巴结勾画

患者,男性,65岁,进展期胃癌。在轴位增强 CT 图像上勾画转移淋巴结(红色阴影所示)。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本 *t* 检验;计量资料不符合正态分布以 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,组间比较行 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以 [ $n(\%)$ ] 表示,组间比较行独立样本  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法检验;影响因素采用单因素和多因素 Logistic 回归分析;预测效能采用受试者工作特征(ROC)曲线分析;一致性采用 Kappa 检验, <0.20、0.21~0.40、0.41~0.60、0.61~0.80、>0.81 分别表示一致性较差、一般、中等、较强、强;观察者内与观察者间定性和定量指标的可重复性采用内相关系数(ICC)分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 训练集中观察者内与观察者间定性和定量指标的可重复性

治疗前,观察者内和观察者间 cT 分期、淋巴结转移及 GTV 的可重复性均较好(ICC 值 > 0.80),表明观察者 1 第 1 次数据分析和测量的可重复性较好,故用观察者 1 第 1 次测量结果进行后续分析。

见表 2。

表 2 训练集中观察者内与观察者间的定性和定量指标的可重复性

指标	观察者内 ICC	观察者间 ICC
cT 分期	0.950(95% CI:0.909~0.973)	0.900(95% CI:0.819~0.946)
淋巴结转移	0.974(95% CI:0.951~0.986)	0.948(95% CI:0.903~0.972)
GTV	0.977(95% CI:0.912~0.994)	0.980(95% CI:0.923~0.995)

### 2.2 影响训练集患者新辅助化疗反应性的单因素

单因素分析显示,训练集中有反应组( $n = 68$ )与无反应组( $n = 49$ )患者治疗前 cT 分期、淋巴结转移和 GTV 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );性别、年龄、解剖位置比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 影响训练集患者新辅助化疗反应性的多因素

多因素 Logistic 回归分析显示,cT 分期、淋巴结转移和 GTV 是影响训练集患者新辅助化疗反应性的独立因素( $P < 0.05$ )。基于上述独立影响因素构建的 Logistic 回归模型方程为“ $-1.388 \times$  cT 分期( $cT_2 = 2, cT_3 = 3, cT_4 = 4$ ) $-1.45 \times$  淋巴结转移(无 = 0,有 = 1) $-0.061 \times$  GTV + 7.092”。见表 3。

表 3 影响训练集患者新辅助化疗疗效的多因素

统计值	cT 分期	淋巴结转移	GTV
<i>P</i> 值	0.011	0.009	<0.001
<i>OR</i> 值	0.537	0.349	1.056
95% <i>CI</i>	0.255~1.129	0.158~1.773	1.029~1.082

### 2.4 Logistic 回归模型对验证集患者新辅助化疗反应性的预测效能

ROC 曲线分析显示,Logistic 回归模型对验证集患者新辅助化疗反应性预测的曲线下面积(AUC)为 0.742(95% CI:0.652~0.831),截断值为 0.500,敏感度为 86.4%,特异度为 68.7%。Kappa 检验显示,验证集中模型预测结果与临床治疗后随访实际结果具有较强的一致性(Kappa = 0.623)。见图 3。

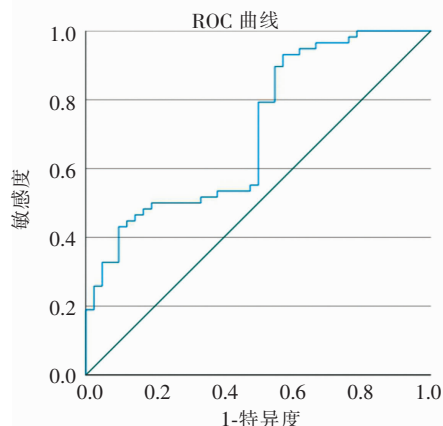


图 3 Logistic 回归模型对验证集患者新辅助化疗反应性预测效能的 ROC 曲线

### 3 讨论

胃癌是世界范围内发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤,大多数胃癌患者的治疗效果并不理想。近年来,新辅助治疗在临床中应用广泛,并获得了一定突破。术前新辅助治疗药物如多西他赛,可以抑制细胞增殖并控制细胞周期,而多西紫杉醇易进入腹腔,对腹膜有较高的亲和力,对上消化道肿瘤具有良好的抗肿瘤效果<sup>[9]</sup>。对于进展期胃癌患者,新辅助治疗具有积极意义,但部分患者治疗并不敏感,甚至病情有所进展。如果能在治疗前预测出患者对新辅助化疗的疗效,选择适宜的患者进行治疗,同时对不适宜的患者避免产生副作用,具有重要临床意义。

本研究结果显示,cT分期、淋巴结转移和 GTV 是影响进展期胃癌患者新辅助化疗反应性的独立因素( $P < 0.05$ )。既往研究<sup>[10]</sup>表明,临床分期可以预测新辅助治疗的反应性。本研究也表明,cT分期越高,新辅助化疗的疗效越差。可能是因为进展期胃癌患者中特殊蛋白的高表达,在促进肿瘤侵袭、转移和多药耐药中起着至关重要的作用,导致治疗效果不理想<sup>[7]</sup>。同样,当有淋巴结转移时,新辅助化疗的反应性越差。GTV 是反映肿瘤浸润长度、肿瘤直径和肿瘤浸润深度的综合指标,已被证明是评估胃癌治疗反应的重要指标,可以作为独立的预测指标<sup>[11]</sup>。本研究也表明,GTV 越大时,新辅助化疗的疗效越差,局部区域控制率、生存率等也随之下落<sup>[12]</sup>。另有研究<sup>[13]</sup>表明,GTV 是胃癌患者的预后、长期生存率及早期复发的独立预测因素。

本研究基于 cT分期、淋巴结转移和 GTV 构建了胃癌新辅助化疗反应性的 Logistic 回归模型。ROC 曲线分析显示,Logistic 回归模型对胃癌患者新辅助化疗反应性预测的 AUC 为 0.724,表明模型的预测效能较强。同时,在验证集中进行 Kappa 检验验证了模型的预测效能( $Kappa = 0.623$ )。因此本研究将 Logistic 模型的截断值为 0.500,作为胃癌患者新辅助化疗反应预测的阈值,高于此阈值的患者可能会受益,建议应用新辅助化疗;而低于该阈值的患者难以从新辅助化疗收益,故建议采取其他治疗方法,从而避免新辅助治疗影响治疗效果并延误治疗时机。

综上,基于 cT分期、淋巴结转移和 GTV 构建的 Logistic 模型能对进展期胃癌患者新辅助化疗后反应性进行预测,且具有较高的预测效能。

### 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: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Machlowska J, Baj J, Sitarz M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(11): 4012.
- [3] Li GZ, Doherty GM, Wang J. Surgical management of gastric cancer: a review[J]. JAMA Surgery, 2022, 157(5): 446–454.
- [4] Su PF, Yu JC. Progress in neoadjuvant therapy for gastric cancer [J]. Oncology Letters, 2022, 23(6): 172.
- [5] Fazio N, Biffi R, Maibach R, et al. Preoperative versus postoperative docetaxel-cisplatin-fluorouracil (TCF) chemotherapy in locally advanced resectable gastric carcinoma: 10-year follow-up of the SAKK 43/99 phase III trial [J]. Annals of Oncology, 2016, 27(4): 668–673.
- [6] Zeng H, Wang C, Song LY, et al. Economic evaluation of FLOT and ECF/ECX perioperative chemotherapy in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma [J]. BMJ Open, 2022, 12(11): e060983.
- [7] Lu X, Cheng C, Zhu S, et al. SATB1 is an independent prognostic marker for gastric cancer in a Chinese population [J]. Oncology Reports, 2010, 24(4): 981–987.
- [8] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2022, 20(2): 167–192.
- [9] Cascinu S, Graziano F, Barni S, et al. A phase II study of sequential chemotherapy with docetaxel after the weekly PELF regimen in advanced gastric cancer. A report from the Italian group for the study of digestive tract cancer [J]. British Journal of Cancer, 2001, 84(4): 470–474.
- [10] Vickers AJ, Cronin AM, Elkin EB, et al. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers [J]. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2008, 8: 53.
- [11] Tang X, He Q, Qu H, et al. Post-therapy pathologic tumor volume predicts survival in gastric cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy and gastrectomy [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 797.
- [12] Lorenzen S, Blank S, Lordick F, et al. Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients [J]. Annals of Surgical Oncology, 2012, 19(7): 2119–2127.
- [13] Tan X, Yang X, Hu S, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer: a radiomics nomogram analysis based on CT images and clinicopathological features [J]. Journal of X-Ray Science and Technology, 2023, 31(1): 49–61.

(收稿日期: 2024-05-02

修回日期: 2024-06-10)