

术前静脉期 CT 影像组学列线图预测喉鳞癌患者预后

范嘉玮,程梦雨,杨哲,李文菲,赵月梅,王占秋

(秦皇岛市第一医院影像科,河北 秦皇岛 066000)

[摘要] 目的:研究增强 CT 影像组学术前预测喉鳞癌术后复发的价值。方法:收集本院 64 例经术后病理证实为喉鳞癌的患者作为训练组;将 TCGA 数据库中下载的 39 例患者作为验证组,基于患者术前 CT 增强静脉期图像,利用 3D-slicer 软件提取喉鳞癌全域影像组学特征。在训练组中,应用单因素 COX 及 LASSO 回归确定复发相关的最佳组学特征,构建影像组学风险评分对喉鳞癌患者预后分层;基于多因素 COX 回归构建预测 1 年、3 年无进展生存的列线图。采用受试者工作特征曲线(ROC)评估影像组学风险评分的诊断效能。最后采用相同阈值对验证组患者进行模型验证。结果:训练组确定 4 个影像组学特征与复发显著相关,构建影像组学评分模型,Kaplan-Meier 曲线显示训练组和验证组低风险组(组学评分 <0.7)无进展生存时间均显著长于高风险组($P<0.001, P=0.025$)。多因素 COX 回归研究表明影像组学评分是喉鳞癌术后复发的独立危险因素。在训练组中列线图预测喉鳞癌患者三年术后无进展生存 C 指数为 0.816,影像组学模型 C 指数为 0.795。在验证组中列线图 C 指数为 0.858,影像组学模型 C 指数为 0.795。结论:基于术前 CT 增强图像提取的喉鳞癌组学特征并建立列线图模型,可用于术前预测患者术后复发,且诊断效能高于临床常用 TNM 分期,可作为临床诊疗决策依据。

[关键词] 喉肿瘤;体层摄影术,螺旋计算机

[中图分类号] R739.65;R730.261;R814.42

[文献标识码] A

[文章编号] 1008-1062(2024)01-0026-05

DOI:10.12117/jccmi.2024.01.006

Preoperative venous CT radiomics model in predicting the prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma patients

FAN Jia-wei, CHENG Meng-yu, YANG Zhe, LI Wen-fei, ZHAO Yue-mei, WANG Zhan-qiu

(Department of Radiology, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao Hebei 066000, China)

Abstract: Objective: To explore the value of preoperative contrasted CT radiomics in predicting postoperative recurrence of laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC). **Methods:** Sixty-four patients with LSCC confirmed by postoperative pathology in our hospital were collected as the training group; 39 patients downloaded from the TCGA database were used as the validation group. 3D-slicer software was performed to extract the global radiomics features of laryngeal cancer based on the patients' preoperative CT-enhanced venous phase images. Univariate COX and LASSO regression were applied to determine the optimum radiomics features related to recurrence in the training set, radiomics risk score was constructed to stratify the patients with LSCC. Nomograms were constructed based on multivariate COX analysis to predict progression-free survival at 1 and 3 years. The diagnostic performance of the radiomics risk score was assessed by receiver operating characteristic (ROC). Finally, the same threshold was used to validate the model for the validation group of patients. **Results:** Four radiomics features were significantly associated with recurrence, and developed a radiomics risk score model. The Kaplan-Meier curve showed that patients in low-risk group (Risk score=0.7) favor with longer progression-free survival time than those in the high-risk group in both the training and the validation groups ($P<0.001, P=0.025$). Multivariate COX regression study showed that radiomics risk score was an independent risk factor for postoperative recurrence of LSCC. The C index of nomogram for predicting the progression-free survival of three years in the training set was 0.816, and the C index of radiomics model was 0.795. And the C index of nomogram was 0.858, the C index of radiomics model was 0.795 in the validation set, respectively. **Conclusion:** The radiomics features derived from preoperative CT enhanced images can be used to predict postoperative recurrence with better diagnostic efficiency than clinical TNM staging, which can be used to guide clinical diagnosis and treatment decisions.

Key words: Laryngeal Neoplasms; Tomography, Spiral Computed

喉癌是我国一种常见的发生于喉部黏膜上皮组织的恶性肿瘤,以原发性鳞状细胞癌为主,占头颈部肿瘤发病率的 7.5%~35%。近年来由于我国人口老龄化问题逐年加重,喉癌的整体死亡率呈上升改

变^[1-3]。喉癌术后复发是影响预后的重要因素之一^[4]。喉癌复发多发生于术后三年内,目前,对喉癌术后复发评估主要依赖 TNM 分期,由于先前研究证实基于有创性病理的 TNM 分期对预后的诊断准确性约

[收稿日期] 2023-06-24;**[修回日期]** 2023-07-28

[作者简介] 范嘉玮(1998-),女,河北石家庄人,河北医科大学研究生院在读硕士研究生。E-mail:2941952256@qq.com

[通信作者] 王占秋,秦皇岛市第一医院影像科,066000。E-mail:wangzhanqiu2007@sina.com

0.59^[5],目前迫切需要一种无创性评估手段预测评估预后指导喉癌的个性化决策^[6]。我们先前的研究证实影像组学通过术前提取特定的高通量信息并结合生物信息技术在头颈部患者的诊断中具有良好的临床决策潜力^[7-8],但该技术用于术前预测癌症患者预后的报道较少,本研究探讨增强 CT 组学术前预测喉鳞癌患者预后的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集秦皇岛市第一医院 2016 年 2 月—2020 年 2 月经病理结果明确诊断为喉鳞癌的患者资料和相关临床信息作为训练组(声门下型喉癌较少,故不计入)。将 TCGA 数据库 (<https://cancer.genome.nih.gov/>)载入喉鳞癌患者的影像学信息和临床信息,作为验证组。

纳入标准:①术前进行增强 CT 扫描,且经手术切除(激光/部分切除/全部切除)病理证实为鳞癌的患者;②有病理分级;③经影像随访并病理证实为复发。排除标准:①经过诱导化疗、术前放疗的患者;②合并其他肿瘤疾病;③术前明确出现远处转移;④由于呼吸伪影导致图像质量差,无法进行手动分割。喉癌患者肿瘤分期遵循美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版 TNM 分期标准^[9]。

患者无复发进展期为喉部术后经规律放疗治疗后至术后首次影像图像上观测到复发征象。

本研究获得秦皇岛市第一医院伦理委员会批准(批准编号:2021Q050)。

1.2 扫描参数

采用 GE 64 多排螺旋 CT 扫描机,仰卧位行双期增强扫描,采用高压注射器经肘正中静脉一次性注射造影剂碘氟醇(0.8~1.5 mg/kgod),注射流率 3.5 mL/s,注射后 20 s 与 25 s 进行动脉期扫描,扫描层厚 1.25 mm。

1.3 放射组学特征提取

从本院 PACS 系统以及 TCGA 数据库上导出符合纳排标准患者的图像,传入 Slicer 4.11.20210226 软件,在 2 名高年资放射科医生的监督下采用手动分割法,于增强 CT 静脉期逐层勾勒肿瘤区域,并除外含有对比剂的血管以及喉部诸骨,最后获得感兴趣区域(VOI),并提取每个 VOI 中的一阶特征、灰度共生矩阵、灰度相关矩阵(gldm)、灰度行程矩阵(grlm)、灰度区域大小矩阵、邻域灰度差别矩阵、形状和 2D 形状等影像学特征。1 月后,重复上述操作,

使用 MedCalc 对两次获取数值相关性进行分析,确保获取数据稳定性。

1.4 特征筛选及构建模型

对数据进行标准化与对数转换,在训练组中,应用单因素比例风险回归模型(COX)及最小绝对值算子和选择收敛(LASSO)COX 回归确定复发相关的最佳组学特征,构建影像组学风险评分评估喉鳞癌术后复发风险。使用多因素 COX 回归模型筛选喉鳞癌术后进展的独立危险因素($P<0.05$)构建列线图。采用受试者工作特征曲线(ROC)评估影像组学风险评分的诊断效能。采用获得的预后显著相关特征,将患者预后分为高风险与低风险,结合训练组组学模型获取术后进展相关风险评分,最后采用相同阈值使用验证组对模型进行验证。

1.5 统计学分析

本研究统计分析应用了 R 软件(R x64 4.1.3 版本)“survival”、“survminer”、“survivalROC”、“ggplot2”、“glmnet”和“ROC”软件包。运行 ROC 曲线得出验证组组学模型特征与 T 分期、N 分期分别对预测喉鳞癌患者术后复发的 ROC 曲线下面积 AUC。Kaplan-Meier 分析和 ROC 曲线用于评估 TCGA 数据集中高风险组和低风险组患者无进展生存及预后诊断准确性。

2 结果

2.1 临床资料

训练组(图 1,2)入组 64 例,男 57 例,女 7 例,年龄 45~80 岁,平均(62.7±8.6)岁,术后三年内进展 21 例,总占比 32.8%(T1-2 进展 11 例(声门上型 6 例,声门型 5 例),T3-4 进展 10 例(声门上型 9 例,声门型 1 例));激光治疗 8 例,部分切除 40 例,全部切除 16 例。验证组入组 39 例,男 29 例,女 10 例,年龄 38~75 岁,平均(60.6±8.6)岁;术后三年内进展 11 例,占比 28.2%(T1-2 进展 5 例(声门上型 3 例,声门型 2 例),T3-4 进展 6 例(声门上型 4 例,声门型 2 例));激光治疗 3 例,部分切除 26 例,全部切除 10 例。两组患者病理 T 分期、N 分期、病理分级、喉鳞癌原发部位均无统计学意义($P>0.05$)。基线临床信息见表 1。

2.2 组学评分构建

手动提取目标图像静脉期影像学特征,构建组学模型并提取相关数值。处理数据空值并进行标准化,应用单因素 COX 及 LASSO COX 回归确定 4 个预后显著相关特征(图 3)。风险评分计算公式如下:

$$\text{grlm-HighGrayLevelRunEmphasis} \times 0.109336239 + \text{grlm-LongRunHighGrayLevelEmphasis} \times 0.721749465 + \text{gldm-LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis} \times 0.024423878 + \text{grlm-LongRunHighGrayLevelEmphasis} \times 0.106772468$$

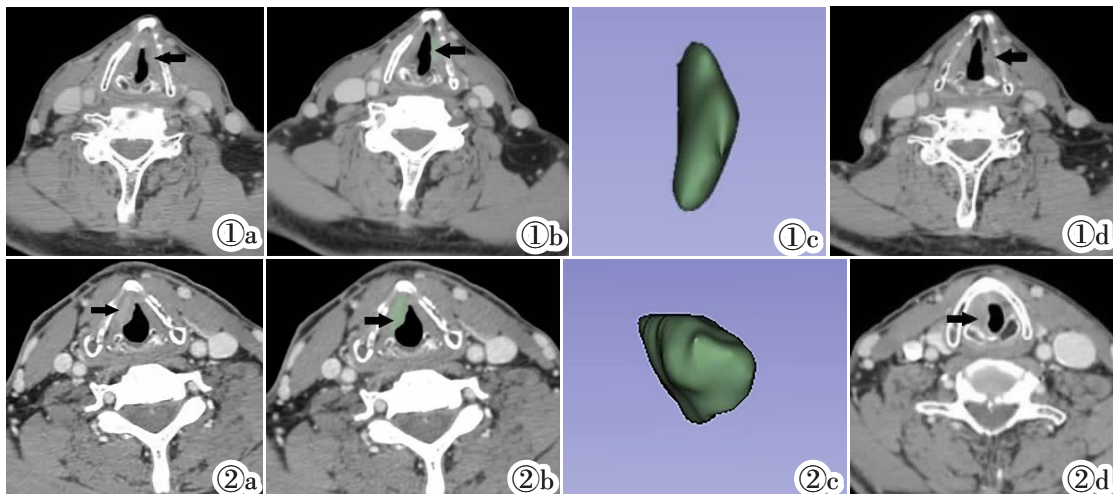


图 1,2 2 例预后不同的喉鳞癌患者的术前增强 CT。2 例患者的临床病理结果类似,但影像学评分有显著差异。图 1:男,61 岁,经术前增强 CT 图像构建的影像学模型(评分为 0.78)诊断为低危组,经过 38 月的随访,病灶未见复发。图

2:男,56 岁,经术前增强 CT 构建的影像学模型(评分为 0.93)诊断为高危组,随访 11 月后,病灶复发。

Figure 1, 2. Similar preoperative contrasted CT images of two LSCC patients with significantly different prognostic outcomes. Figure 1: The preoperative contrasted CT of a 61 years old man, and the lesion was subsequently diagnosed as “low risk” by RRS model (score of 0.78). The lesions did not recurred after 38 months of follow-up. Figure 2: The preoperative contrasted CT of a 56 years old man, and the lesion was subsequently diagnosed as “high risk” by RRS model(score of 0.93). The lesions recurred after 11 months of follow-up.

表 1 训练组与验证组患者临床病理特征

	训练组 (n=64)	验证组 (n=39)	P
年龄	45~80	38~75	
性别			0.198
男	57(89.1%)	29(74.4%)	
女	7(10.9%)	10(25.6%)	
原发部位			0.723
声门上	24(37.5%)	16(41.0%)	
声门型	40(62.5%)	23(59.0%)	
T 分期			0.053
T1	28(43.7%)	10(25.7%)	
T2	17(26.6%)	7(17.9%)	
T3	13(20.3%)	13(33.3%)	
T4	6(9.4%)	9(23.1%)	
N 分期			0.073
N0	39(60.9%)	20(51.3%)	
N1	7(10.9%)	4(10.3%)	
N2	15(23.4%)	13(33.3%)	
N3	3(4.8%)	2(5.1%)	
病理分级			0.531
G1	11(17.2%)	4(10.3%)	
G2	38(59.4%)	27(69.2%)	
G3	15(23.4%)	8(20.5%)	
风险评分			
高	28	8	
低	36	31	
复发	21(32.8%)	11(28.2%)	

2.3 预后分析

Kaplan-Meier 曲线显示,当阈值设为 0.86 时,训练组与验证组低风险组无进展生存时间均显著长

于高风险组 ($P<0.001, P=0.025$, 图 4)。将风险评分与患者临床病理特征联合 COX 回归分析显示影像学风险评分单因素 HR 为 6.600 (95%CI 3.023~14.408), 多因素 HR 为 6.765 (95%CI 1.617~28.222), 使用多因素 COX 回归筛选喉鳞癌相关特征发现 T 分期、N 分期、病理分期、影像学评分、软骨侵犯均可影响喉鳞癌患者预后, 单因素回归分析显示 T 分期、N 分期、病理分期、影像学评分是喉鳞癌术后进展的独立危险因素, 并构建列线图 (图 5), 在训练组中我们发现治疗方式并非影响喉鳞癌预后的独立危险因素。最后我们通过测量 AUC 值, 进一步比较了 TN 分期、影像学模型以及影像学-临床联合模型的诊断价值, 在训练组中:T 分期 AUC 为 0.727, N 分期 AUC 为 0.745, 影像学模型 AUC 为 0.795, 影像学-临床联合模型 AUC 为 0.816; 在验证组中:T 分期 AUC 为 0.609, N 分期 AUC 为 0.676, 影像学模型 AUC 为 0.795, 影像学-临床联合模型 AUC 为 0.858, 见表 2。结果显示影像学评分在喉鳞癌患者术后复发方面有较好预测效能, 影像学-临床信息联合模型、影像学模型预测效能均高于临床 TNM 分期。

3 讨论

影像学作为一种新兴的非侵入性的图像分析和数据提取技术, 在头颈部鳞状细胞癌的诊断和术后结局的预测有良好应用前景^[10-14]。本研究通过 103

表 2 不同预测模型结果比较

	T 分期	N 分期	风险评分	联合模型
训练组 AUC	0.727(95%CI 0.615~0.838)	0.745(95%CI 0.645~0.845)	0.795(95%CI 0.697~0.893)	0.816(95%CI 0.727~0.904)
验证组 AUC	0.609(95%CI 0.477~0.740)	0.676(95%CI 0.556~0.795)	0.795(95%CI 0.626~0.951)	0.858(95%CI 0.740~0.975)

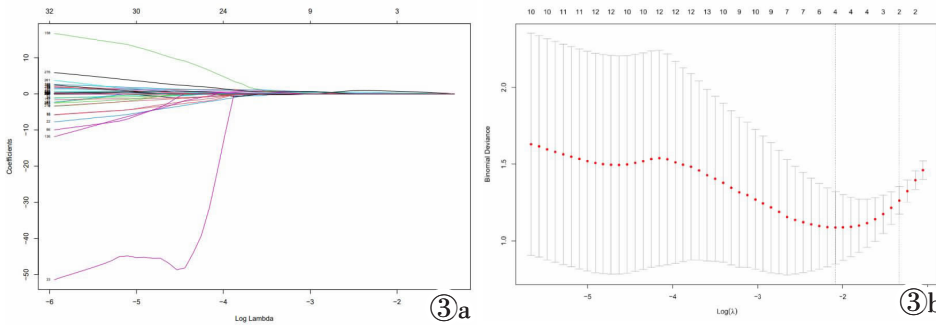


图 3 采用 LASSO COX 回归分析选择 4 个最强相关特征。图 3a: 纹理特征的 LASSO 剖面。图 3b: 采用十倍交叉验证法, 在 LASSO 模型中最佳参数(λ)处绘制垂直线, 筛选出四个最佳特征。

Figure 3. Four most relevant features selected by LASSO COX regression analysis. Figure 3a: LAS-

SO coefficient profiles of 46 texture features. Figure 3b: Vertical line was plotted at the selected value via 10-fold cross-validation, where optimal λ resulted in 4 most relevant features.

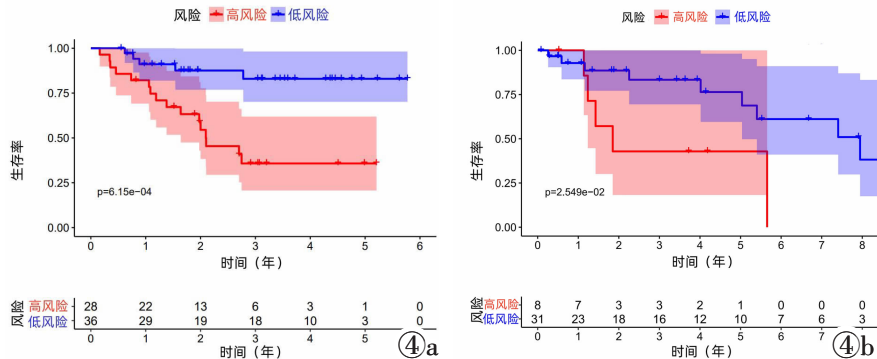


图 4 Kaplan-Meier 生存曲线显示训练组与验证组喉癌患者高风险与低风险评分之间存在差异。在训练组(图 4a)与验证组(图 4b)中, 低危组人群术后无进展生存时间显著高于高危组人群。

Figure 4. Kaplan -Meier survival curve presented significant differences between the high - and low -radiomic risk score groups of laryngeal cancer patients in the training group(Figure 4a) and validation

group (Figure 4b). In both training and validation sets, patients in the low-risk group had higher survival rates, while those in the high-risk group had the worst prognosis.

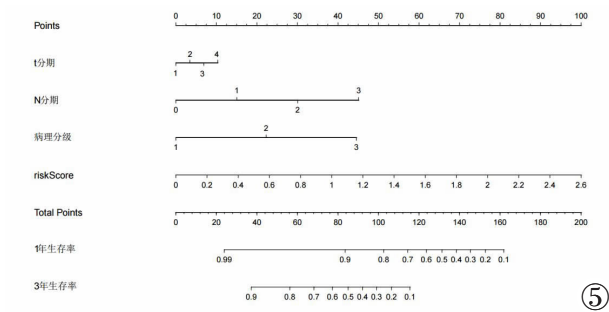


图 5 预测喉癌 1 年、3 年术后进展的列线图。

Figure 5. Radiomics nomogram for the prediction of 1-year and 3-year of laryngeal cancer.

名喉鳞癌患者术前增强 CT 静脉期图像, 提取了 4 个影像组学特征并获得患者的风险评分, 对患者预后进行分层, 风险值为 0.86 时, 低危组与高危组预后显著差异, 在验证组有较高一致性。在训练组与验证组中影像组学模型预测患者术后三年内进展情况 ROC 分别为 0.795 (95%CI 0.697~0.893)、0.795 (95%CI 0.626~0.951), 本研究将多因素筛选后得到的高危因素构建列线图, 该联合模型预测效能更高, 分别为 0.816 (95%CI 0.727~0.904)、0.858 (95%CI 0.740~0.975)。

先前研究证明增强 CT 扫描静脉期图像对病变范围显示更清晰, 包含的图像信息更丰富^[15], 故本文基于静脉期图像建立组学模型。本研究得出的 4 个喉鳞癌术后复发强相关特征, 包括 4 个纹理特征(1 个 gldm、3 个 glrlm), 先前研究已有发现 gldm 反应

肿瘤局部异质信息, glrlm 可以用反应局部粗糙度。本研究发现 gldm 越高时, 肿瘤局部异质性高, 患者预后越差; 当 glrlm 值越高时, CT 成像中肿瘤内部 CT 值越不均匀且瘤内未强化坏死组织面积越大, 患者术后复发时间越早。本研究证明影像组学模型, 可以将瘤内异质性转化为图像密度像素异质性, 可以较好预测喉鳞癌患者术后进展, 与先前^[16-17]研究结论一致。先前 Agarwal 等^[18]研究发现, 影像组学纹理特征可以反映肿瘤内部危险度, 熵值越高, 预后越差, 虽然该研究证明补充了喉癌相关影像组学特征, 但样本量较小, 所得相关组学特征较多, 且仅着重于勾画肿瘤最大可观面积, 属于单层容积分析, 本研究采用多层容积分析, 经 LASSO 回归提取了 4 个最强相关特征, 可以降低肿瘤内部信息提取不全所致的数据偏差和过度拟合风险, 得出的组学特征更具说服力。

本研究经多因素 COX 回归分析得出 T 分期、N 分期、病理分期、软骨侵犯、影像组学风险评分均为影响喉鳞癌患者预后的危险因素。本研究采用 T 分期预测喉鳞癌患者术后进展的准确率为 0.727, 预测能力低于 N 分期(AUC 为 0.745), 与先前研究结论一致^[19-22], 考虑原因为目标人群多为局部晚期, 预后受淋巴结转移状态影响较大, 弱化了 T 分期预测能力; 前人研究目标群体多为老年人群, 机体对肿瘤早期临床表现反应不敏感, 且声门型喉癌早期淋巴结

转移不易被发现,一定程度上降低了 N 分期模型的预测效能。本研究构建的影像组学模型预测能力高于 T 分期、N 分期。影像组学模型可以将瘤内异质性转化为图像密度像素异质性,对肿瘤的侵袭程度和肿瘤内部危险因素识别并预警,可以显著提高预测肿瘤患者预后能力,并在多肿瘤研究中得到验证^[23-25]。Li 等^[7]研究证明影像组学评分预测早期声门型喉癌患者预后准确性显著高于 T 分期、N 分期。Chen 等^[26]的研究构建的喉癌预后相关组学模型 AUC 值为 0.782,联合模型 AUC 为 0.817,该研究虽然涵盖了多种不同类型喉癌,但采用内部验证,存在因素过度拟合风险。本研究采用外部验证,建立的影像组学模型预测效能为 0.795,联合 T 分期、N 分期后,预测效能达 0.816,并在验证组取得较好一致效果,本研究所获模型预测能力接近于 Chen,但稳定性较高。

目前喉癌的临床治疗手段根据肿瘤的分期及患者需求可选择局部保喉、喉次全切、喉全切等术式,有研究^[27-28]发现治疗手段是喉癌患者预后的独立危险因素,但本文多因素 COX 回归筛选发现,治疗方式非喉鳞癌患者预后的独立危险因素,与先前研究不一致,可能原因为本研究喉鳞癌患者所需治疗方式多为联合治疗,单一手术治疗较少,且因喉部解剖结构复杂,晚期喉鳞癌多存在淋巴结转移,肿瘤细胞首次治疗不易完全清除,切缘阳性率高所致。有研究^[19,29]表明治疗方式会影响喉癌预后但并非预后的独立危险因素,与本研究结论一致。崔捷等^[30]研究证明,在切缘安全的前提下,患者预后多与术后生存质量有关,治疗方式差异不会影响喉癌患者预后。专家共识指出应根据患者个体情况,不影响生存期前提下应优先选择保喉治疗,在治愈癌症同时改善患者术后生活质量^[31]。本研究获得的影像组学模型可以将肿瘤内部异质信息可视化,准确评估喉鳞癌分期、危险程度和患者预后,可以避免临床对肿瘤过度处理。

本研究存在一些局限性:本研究样本量较小,易存在偏差;由于部分患者发病较晚,随访时间较短,未能建立长期预后预测模型。因此建立大样本数据库,对组学特征提取过程标准化,对患者进行定期随访与病情进展记录,有助于影像组学未来广泛应用临床决策。

综上所述,基于增强 CT 静脉期图像建立的影像组学模型可用于预测喉鳞癌患者三年内无进展生存时间,诊断效能显著高于临床传统 TNM 分期,可为临床诊疗决策提供依据。

[参考文献]

[1]黄海涛,耿旭,尚艳秋,等. 2005-2016 年中国喉癌发病及死亡趋

势分析 [J]. 中国全科医学,2022,25(5): 608-614.

- [2]陈文杰,王斌全,高伟,等. 喉癌流行病学特征及影响因素分析[J]. 中国当代医药,2015,22(12):43-46.
- [3]Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, et al. An update on larynx cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 31-50.
- [4]陶磊,周梁,吴海涛,等. 喉癌环状软骨上喉部分切除术 298 例远期疗效分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(2):97-104.
- [5]Cui J, Wang L, Zhong W, et al. Development and validation of nomogram to predict risk of survival in patients with laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Biosci Rep, 2020, 40 (8): BSR20200228.
- [6]Evans M, Beasley M. Target delineation for postoperative treatment of head and neck cancer [J]. Oral Oncol, 2018, 86: 288-295.
- [7]Li W, Zhang H, Ren L, et al. Radiomics of dual-energy computed tomography for predicting progression-free survival in patients with early glottic cancer [J]. Future Oncol, 2022, 18(15): 1873-1884.
- [8]Li W, Fu M, Zhao K, et al. Development and validation of a novel metabolic signature for predicting prognosis in patients with laryngeal cancer [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021, 278 (4): 1129-1138.
- [9]Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 92.
- [10]Bogowicz M, Tanadini-Lang S, Veit-Haibach P, et al. Perfusion CT radiomics as potential prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Acta Oncol, 2019, 58 (10): 1514-1518.
- [11]Liu Z, Cao Y, Diao W, et al. Radiomics-based prediction of survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma based on pre- and post-treatment (18)F-PET/CT[J]. Aging(Albany NY), 2020, 12(14): 14593-14619.
- [12]Cong H, Peng W, Tian Z, et al. FDG-PET/CT Radiomics Models for The Early Prediction of Locoregional Recurrence in Head and Neck Cancer [J]. Curr Med Imaging, 2021, 17(3): 374-383.
- [13]Rajgor AD, Patel S, Mcculloch D, et al. The application of radiomics in laryngeal cancer [J]. Br J Radiol, 2021, 94(1128): 20210499.
- [14]黄玲玲,余夔,赵泉,等. 基于增强 CT 影像组学模型预测食管癌患者放疗完全缓解后肿瘤复发的价值 [J]. 中国临床医学影像杂志,2023,34(2):91-96.
- [15]Michor F, Polyak K. The origins and implications of intratumor heterogeneity [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2010, 3 (11): 1361-1364.
- [16]Jajodia A, Gupta A, Prosch H, et al. Combination of Radiomics and Machine Learning with Diffusion-Weighted MR Imaging for Clinical Outcome Prognostication in Cervical Cancer [J]. Tomography, 2021, 7(3): 344-357.
- [17]Gill TS, Varghese BA, Hwang DH, et al. Juxtatumoral perinephric fat analysis in clear cell renal cell carcinoma [J]. Abdom Radiol(NY), 2019, 44(4): 1470-1480.