

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.078

· 临床研究 ·

基于放疗前增强定位 CT 的影像组学预测非小细胞肺癌脑转移分次立体定向放疗的近期疗效

夏铀铀¹, 武丹¹, 范育伟¹, 周冲²

1. 徐州医科大学附属连云港医院(连云港市第一人民医院)肿瘤放疗科, 江苏 连云港 222061;

2. 徐州市中心医院肿瘤放疗科, 江苏 徐州 221009

通信作者: 周冲, E-mail: zhouchongsuda@163.com

摘要: **目的** 探讨基于放疗前增强定位 CT 影像组学特征预测非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)脑转移立体定向放疗近期疗效的价值。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 12 月连云港市第一人民医院接受脑分次立体定向放疗(fractionated stereotactic radiation therapy, FSRT)的 52 例 NSCLC 脑转移患者。采用神经系统肿瘤脑转移反应评估(The Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases, RANO-BM)标准将患者分为治疗反应组(完全缓解+部分缓解; $n=38$)及治疗无反应组(疾病稳定+疾病进展; $n=14$)。提取患者脑转移瘤放疗前增强定位 CT 影像组学特征, 应用 ITK-SNAP 软件勾画肿瘤信息, MaZda 软件提取影像组学特征, LASSO 回归降维法处理高维数据, 构建模型预测疗效。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)评价模型效能。**结果** 对纳入的 52 例患者提取 287 项影像组学特征, 包括三维直方图、灰度水平共生矩阵、自动回归模型、小波转换、绝对梯度和运行长度矩阵六大类。剔除共线性变量后使用 LASSO 回归降维后筛选出 3 个最优组学特征: $S(1,0)Correlat$ 、 $S(2,2)InvDfMom$ 和 $S(4,0)Contrast$ 。构建回归方程: $y=0.895\ 83 \times S(1,0)Correlat+0.999\ 34 \times S(2,2)InvDfMom+0.109\ 25 \times S(4,0)Contrast-25.64$ 。其效能指标为: AUC 为 0.71 (95%CI: 0.64~0.90), 敏感度为 75.4%, 特异度为 72.6%, 约登指数为 0.48。**结论** 放疗前增强定位 CT 影像组学特征具有较好地预测 NSCLC 脑转移 FSRT 疗效的价值。

关键词: 非小细胞肺癌; 脑转移; 分次立体定向放疗; 影像组学

Prediction of short-term efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from non-small-cell lung cancer based on radiomics of pre-radiotherapy enhanced CT simulation

Xia Youyou¹, Wu Dan¹, Fan Yuwei¹, Zhou Chong²

1. Department of Radiation Oncology, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University (The First People's Hospital of Lianyungang), Lianyungang 222061, China; 2. Department of Radiation Oncology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China

Corresponding to: Zhou Chong, E-mail: zhouchongsuda@163.com

Abstract: **Objective** To evaluate the value of using radiomics of enhanced CT simulation before radiotherapy to predict the short-term efficacy of stereotactic radiotherapy for brain metastases (BM) from non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A retrospective analysis was performed on 52 NSCLC patients with oligo-BM treated with fractionated stereotactic radiation therapy (FSRT) in The First People's Hospital of Lianyungang, from January 2016 to December 2019. According to The Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases (RANO-BM) criteria, patients were classified into the response group (complete response + partial response, $n=38$) and non-response group (stable disease + progressive disease, $n=14$). The CT image features of patients with BM before radiotherapy were extracted, the tumor regions of interest was delineated using ITK-SNAP software, and the radiomics features were extracted by MaZda software. LASSO regression was used to construct a model to predict lesion response. The area under the curve (AUC) of receiver operating characteristic (ROC)

基金项目: 吴阶平医学基金(320.6750.2020-10-73); 徐州市卫生健康委青年医学科技创新项目(XWKYHT20200024)

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.078>

curve was drawn to evaluate the effectiveness of the model. **Results** Two-hundred-and-eighty-seven radiomics features were extracted from the 52 patients enrolled, including six categories: 3D histogram, gray level co-occurrence matrix, automatic regression model, wavelet transform, absolute gradient and running length matrix. After eliminating collinear variables, LASSO regression was used to reduce dimensionality and three optimal omics features were screened out: S(1,0)Correlat、S(2,2)InvDfMom, and S(4,0)Contrast. A regression equation was constructed: $y=0.895\ 83 \times S(1,0)Correlat+0.999\ 34 \times S(2,2)InvDfMom+0.109\ 25 \times S(4,0)Contrast-25.64$. The equation had an AUC of 0.71(95%CI: 0.64–0.90), a sensitivity of 75.4%, a specificity of 72.6%, and a Youden's index of 0.48. **Conclusions** Enhanced CT simulation-based radiomics features before radiotherapy have a good predictive value of FSRT efficacy for BM from NSCLC.

Key words: non-small-cell lung cancer; brain metastases; fractionated stereotactic radiation therapy; radiomics

非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)病程中容易发生脑转移,脑转移往往提示预后不良;未经治疗的多发性脑转移中位生存时间只有1~2个月^[1]。少数单发性脑转移可通过外科切除,绝大部分脑转移病灶需接受放疗。目前对于1~5个病灶的脑寡转移的治疗多采用立体定向放疗。立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)是指给单次大剂量的射线迅速聚焦于肿瘤靶区、靶区外迅速跌落而杀灭肿瘤的一种放疗方式。由于其实施方便、无创快捷且疗效确切,目前在脑寡转移肿瘤治疗中广泛应用^[2-4]。分次立体定向放疗(fractionated stereotactic radiation therapy, FSRT)兼具SRS剂量陡峭的特点与分次放疗的放射生物学优势,在一些不适宜行SRS的脑寡转移瘤中发挥重要作用^[5]。

FSRT治疗脑转移瘤也存在诸如部分转移瘤退缩不显著、不同病灶的退缩速度和方式不尽相同和部分患者放疗后发生放射性脑坏死等问题。如果能通过某种简易的无创方式在治疗前预测患者对FSRT治疗的反应,从而筛选出放疗不敏感肿瘤,以避免不必要的放疗,或者增加治疗强度及改变治疗的手段,则可为个体化精准诊疗决策提供重要信息。因此,治疗前预测患者近期疗效从而合理选择个体化治疗方案是目前脑部FSRT亟需解决的问题。近年来,随着计算机技术与医学影像学的飞速发展,影像组学应运而生,影像组学的丰富信息反映了肿瘤组织的异质性^[6]。目前鲜有研究关注于影像组学对于脑转移瘤FSRT疗效的预测。本研究运用影像组学分析放疗前增强定位CT图像预测NSCLC脑转移瘤的近期疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2016年1月至2019年12月在

连云港市第一人民医院放疗科接受脑部FSRT的NSCLC脑寡转移患者。纳入标准:(1)经组织或细胞学证实的NSCLC;(2)经颅脑MR平扫及增强证实脑转移,且脑转移数目 ≤ 5 个;(3)肿瘤最长直径1~3 cm,垂直于最长径的短径 ≥ 5 mm,且有增强定位CT原始数据;(4)具有 ≥ 1 次治疗后的脑部MR随访数据。排除标准:(1)患者无放疗后3个月内颅脑MR资料;(2)既往接受脑部放疗;(3)转移瘤伴有显著的颅内出血或液化;(4)转移瘤累及颅骨。最终纳入52例符合条件病例,使用基于美国瓦里安Unique直线加速器的FSRT治疗。在增强定位CT及增强MR融合图像上勾画肿瘤大体靶区(gross tumor volume, GTV),计划靶区(planning target volume, PTV)在GTV的基础上三维外扩2~3 mm,处方剂量3.5~6 Gy/f,总剂量42~60 Gy。依据神经系统肿瘤脑转移反应评估(The Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases, RANO-BM)标准^[7]对于每例患者的MR T1增强及T2液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列进行疗效评价。首次疗效评价时间为放疗后2~3个月。根据疗效分为治疗反应组及无反应组,反应组定义为完全缓解+部分缓解的患者,无反应组定义为疾病稳定+疾病进展的患者。本回顾性研究获得连云港市第一人民医院伦理委员会同意。

1.2 影像数据提取

所有患者均在治疗前行德国西门子SOMATOM Drive量子双源64排CT增强定位扫描,扫描层厚2 mm,1 mm重建,球管电压100~120 kV,管电流200~380 mA;提取患者DICOM格式CT数据,图像导入ITK-SNAP 3.8.0(www.itksnap.org)软件。肿瘤感兴趣区(region of interest, ROI)的分割图像应包含肿瘤中心最大截面也即GTV的最大层面及部分瘤周正常组织。图像分割由2位工作经验

丰富的放疗科副主任医师完成,意见不一致协商后决定。

1.3 机器学习及模型构建

基于 MaZda 软件 (<http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda/>) 提取影像学纹理特征,提取特征前先行灰度归一化处理,减少不同图像亮度和对比度所致的差异。每例患者根据治疗转归可分为有反应(0)及无反应(1)两类。选择 LASSO 回归降维法处理高维数据,计算每例患者的放射评分。使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估诊断效能,曲线下面积(area under the curve, AUC)用来评估模型区分效能。

1.4 统计学分析

使用 R 语言(www.r-project.org)行图像分析及统计学分析。LASSO 回归利用 Glmnet 包实现, pROC 包用于 ROC 曲线分析。计量资料采用频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征

52 例患者年龄 35~78 岁,平均年龄 60.3 岁, ≥ 60 岁 22 例, < 60 岁 30 例(表 1)。其中男性 34 例,女性 18 例;腺癌 42 例,鳞癌 10 例;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0~1 分 28 例, ≥ 2 分 24 例;有吸烟史 33 例,无吸烟史 19 例;肿瘤最大直径 < 2 cm 17 例, ≥ 2 cm 35 例;转移灶数目 1~3 枚 37 例, 4~5 枚 15 例;放疗前有神经系统症状 36 例, 16 例无神经系统症状;初始临床分期(根据 AJCC 第八版)^[8] I~III 期 20 例, IV 期 32 例;诊断特异性分级预后系统(diagnosis-specific graded prognostic assessment, DS-GPA)评分 < 2 分 18 例, 2~4 分 34 例;表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变 23 例, 29 例无 EGFR 突变或不知突变情况;放疗前后 1 个月内接受系统治疗(化疗、靶向和免疫治疗)的患者 30 例,未接受系统治疗 22 例;有颅外转移 17 例,无颅外转移 35 例;生物有效剂量(biologically effective dose, BED) 50~60 Gy 23 例, $> 60 \sim 75$ Gy 29 例。脑转移灶一共 96 枚。全组患者脑转移灶近期疗效达到完全缓解者 6 例,部分缓解 32 例,疾病稳定 9 例,疾病进展 5 例;客观有效率为 73.1%,疾病控制率为 90.4%。

表 1 52 例接受脑部 FSRT 的 NSCLC 脑寡转移患者的临床特征(例, %)

Table 1 Clinical features of 52 NSCLC patients with brain oligometastases receiving brain FSRT (case, %)

临床特征	总例数	治疗反应组 (n=38)	治疗无反应组 (n=14)	χ^2 值	P 值
性别				0.575	0.448
男性	34	26 (68.4)	8 (57.1)		
女性	18	12 (31.6)	6 (42.9)		
年龄				0.341	0.559
< 60 岁	30	21 (55.3)	9 (64.3)		
≥ 60 岁	22	17 (44.7)	5 (35.7)		
ECOG 评分				0.114	0.736
0~1 分	28	21 (55.3)	7 (50.0)		
≥ 2 分	24	17 (44.7)	7 (50.0)		
组织类型				3.351	0.067
腺癌	42	33 (86.8)	9 (64.3)		
鳞癌	10	5 (13.2)	5 (35.7)		
吸烟史				3.508	0.061
有	33	27 (71.1)	6 (42.9)		
无	19	11 (28.9)	8 (57.1)		
肿瘤最大直径				0.080	0.778
< 2 cm	17	12 (31.6)	5 (35.7)		
≥ 2 cm	35	26 (68.4)	9 (64.3)		
转移灶数目				1.832	0.176
1~3 枚	37	29 (76.3)	8 (57.1)		
4~5 枚	15	9 (23.7)	6 (42.9)		
神经系统症状				1.314	0.252
有	36	28 (73.7)	8 (57.1)		
无	16	10 (26.3)	6 (42.9)		
初始临床分期				1.078	0.299
I~III 期	20	13 (34.2)	7 (50.0)		
IV 期	32	25 (65.8)	7 (50.0)		
DS-GPA 评分				11.471	0.001
< 2 分	18	8 (21.1)	10 (71.4)		
2~4 分	34	30 (78.9)	4 (28.6)		
EGFR 突变				6.964	0.008
有	23	21 (55.3)	2 (14.3)		
无 / 未知	29	17 (44.7)	12 (85.7)		
系统治疗 (化疗、靶向 及免疫治疗)				3.791	0.051
有	30	25 (65.8)	5 (35.7)		
无	22	13 (34.2)	9 (64.3)		
颅外转移				0.148	0.701
有	17	13 (34.2)	4 (28.6)		
无	35	25 (65.8)	10 (71.4)		
BED				0.259	0.611
50~60 Gy	23	16 (42.1)	7 (50.0)		
$> 60 \sim 75$ Gy	29	22 (57.9)	7 (50.0)		

注 ECOG: 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group); DS-GPA: 诊断特异性分级预后系统(diagnosis-specific graded prognostic assessment); EGFR: 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor); BED: 生物有效剂量(biologically effective dose)

2.2 影像组学预测脑转移近期疗效

提取 287 项影像组学特征,包括三维直方图、灰度水平共生矩阵、自动回归模型、小波转换、绝对梯度和运行长度矩阵六大类。提出共线性变量后使用 LASSO 回归降维后筛选出 3 个最优组学特征: S(1,0)Correlat、S(2,2)InvDfMom 和 S(4,0)Contrast。将这 3 个特征用于建立影像组学标签,表达式为 $y=0.895\ 83 \times S(1,0)Correlat+0.999\ 34 \times S(2,2)InvDfMom+0.109\ 25 \times S(4,0)Contrast-25.64$ 。回归方程效能指标: AUC 为 0.71 (95%CI: 0.64~0.90), 敏感度为 75.4%, 特异度为 72.6%, 约登指数为 0.48 (图 1)。

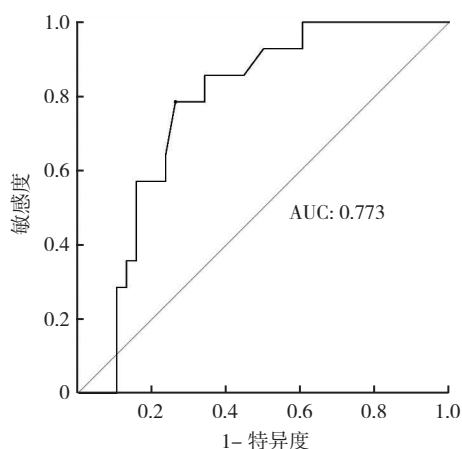


图 1 影像组学预测 NSCLC 脑转移模型的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of the radiomics prediction model for brain metastases from NSCLC

3 讨论

影像组学通过将医学图像转化为高维和高通量的定量影像数据,随后通过数据挖掘为临床提供参考决策信息。本研究通过提取 NSCLC 脑转移病灶的影像组学特征构建模型发现,基于治疗前增强定位 CT 影像组学信息,可以预测 FSRT 治疗脑转移瘤的近期疗效。目前已知放疗剂量是影响 NSCLC 脑转移放疗后局部控制率的重要因素,由于单次高剂量照射会引起较高的放射性脑损伤风险,因此为了平衡病灶局部控制率和脑损伤,目前多采用 FSRT 治疗颅内肿瘤。FSRT 的最佳剂量分割模式仍未确定,但是普遍认为肿瘤 BED 应 $\geq 50\text{ Gy}$ ^[4-5]。本研究纳入相似的 BED、相同的定位 CT 设备及直线加速器,可以较好地保证结果的可靠性。

既往有关脑恶性肿瘤经典影像学特征预测治

疗疗效的研究^[9-10],研究成果由于依赖阅片者的经验,因此具有一定的应用局限性。而影像组学则通过提取肿瘤三维空间内的海量特征数据,构建出具有较好区分能力的模型。近年来,大量研究报道影像组学在脑肿瘤中鉴别诊断的应用。刘哲等^[11]通过利用 MR T2 机器学习鉴别单发转移瘤与高级别胶质瘤的价值表明,几种不同的学习诊断模型均能较好鉴别 2 种疾病。Wang 等^[12]为了预测 SRS 联合贝伐珠单抗治疗复发性胶质瘤的疗效,利用多模态 MR 影像及影像组学分析纳入 12 例患者,每例均提取 888 个影像组学特征。研究结果表明,影像组学特征联合功能影像可以预测患者治疗后早期疗效。在脑肿瘤方面,影像组学目前更多的研究聚焦于鉴别诊断,尤其是胶质瘤与转移瘤的鉴别^[13-14]。但是鲜有在脑转移瘤方面的影像组学预测相关研究。韩国学者利用神经卷积算法预测脑转移 SRS 治疗后的疗效,多种模型的 AUC 介于 0.602~0.826,由于系小样本研究且脑转移原发病不一,研究结论存在一定偏倚^[15]。本研究选择了患者定位增强 CT 图像作为研究对象,从医疗经济学角度考虑,影像组学分析并未增加医疗支出,且初步结果提示对于 NSCLC 脑转移治疗有一定的预测效能。

本研究有一定局限性。首先,本研究是回顾性单中心小样本研究,结果尚需进一步扩大样本验证,构建验证集验证模型。其次,不同患者放疗后的系统治疗方案不尽相同,MR 序列也包含很多有用的信息,未来本团队拟纳入多模态影像参数及临床病理参数,提高预测效能。综上所述,基于放疗前增强定位 CT 的影像组学定量分析 NSCLC 脑转移瘤特征构建的预测近期疗效模型,有望成为治疗前评估 FSRT 疗效的无创便捷方法。

参考文献:

- [1] Suh JH, Kotecha R, Chao ST, et al. Current approaches to the management of brain metastases[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(5):279-299.
- [2] Musunuru HB, Witt JS, Yadav P, et al. Impact of adjuvant fractionated stereotactic radiotherapy dose on local control of brain metastases[J]. J Neurooncol, 2019, 145(2): 385-390.
- [3] Dumont Lecomte D, Lequesne J, Geffrelet J, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for challenging brain metastases using 36 Gy in six fractions[J]. Cancer Radio-

- ther, 2019, 23(8): 860–866.
- [4] Baliga S, Garg MK, Fox J, et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for brain metastases: a systematic review with tumour control probability modelling[J]. Br J Radiol, 2017, 90(1070): 20160666.
- [5] Koide Y, Tomita N, Adachi S, et al. Retrospective analysis of hypofractionated stereotactic radiotherapy for tumors larger than 2 cm[J]. Nagoya J Med Sci, 2019, 81(3): 397–406.
- [6] 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.
- [7] Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(6): e270–278.
- [8] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM Stage Groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1):39–51.
- [9] 张炜, 孙中美, 卜宪聪, 等. 肺癌脑转移患者脑转移灶体积与患者预后的关系研究[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(6): 920–923.
- [10] 高玉杰, 周妮娜, 李囡, 等. ^{11}C -MET PET/CT 诊断脑胶质瘤术后复发残留的初步研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(2): 154–159.
- [11] 刘哲, 刘小彤, 尹畅畅, 等. T2WI 机器学习在鉴别高级别胶质瘤和脑单发转移瘤中的应用[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2019, 40(5): 794–799, 814.
- [12] Wang CH, Sun WZ, Kirkpatrick J, et al. Assessment of concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab treatment of recurrent malignant gliomas using multi-modality MRI imaging and radiomics analysis[J]. J Radio-surg SBRT, 2018, 5(3): 171–181.
- [13] 吕建波, 齐欣, 陈志庚, 等. 基于 MRI 影像组学鉴别高级别胶质瘤和单发脑转移瘤的研究进展[J]. 磁共振成像, 2021, 12(6): 108–110.
- [14] Kocher M, Ruge MI, Galldiks N, et al. Applications of radiomics and machine learning for radiotherapy of malignant brain tumors[J]. Strahlenther Onkol, 2020, 196(10):856–867.
- [15] Cha YJ, Jang WI, Kim MS, et al. Prediction of response to stereotactic radiosurgery for brain metastases using convolutional neural networks[J]. Anticancer Res, 2018, 38(9): 5437–5445.
- (收稿日期: 2021-08-28)

读者 · 作者 · 编者

《实用肿瘤杂志》采用在线投稿审稿系统

为提高稿件处理效率, 缩短文稿刊出时滞, 本刊已开通《实用肿瘤杂志》在线投稿审稿系统, 网址为 <http://www.syzlzz.com>。该系统主要包含作者投稿、专家审稿和编辑办公三部分。作者可直接在网上投稿并查询稿件审理进度; 审稿者可在线审稿, 缩短评审周期并节约邮寄费用。

投稿作者可登录在线系统网站, 点击网页左侧“作者投稿系统”, 进行用户注册, 注册成功后可登录投稿系统进行投稿以及查询稿件审理进度, 可多次投稿, 无需再次注册。投稿时请准确填写作者 E-mail 地址和联系电话, 以便编辑部及时与作者联系。

本刊编辑部