

基于增强CT的影像组学用于术前儿童肾母细胞瘤病理分型鉴别可行性分析

王 天^{1,2,3}, 蔡金华^{1,2,3*}

¹重庆医科大学附属儿童医院放射科, 重庆

²国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆

³儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月23日

摘 要

目的: 本实验为探讨基于增强CT的影像组学分析对术前儿童肾母细胞瘤病理分型预测的可行性, 从而避免活检及术前化疗对于患儿病理分型、临床分期的干扰, 为临床治疗提供更加准确的指导。方法: 通过回顾性分析113患儿腹部增强CT影像学资料, 勾画ROI区间, 并提取944种影像组学特征, 采用LASSO回归进行影像组学特征筛选, 用筛选后的组学特征分别建立SVM、随机森林、Logistic预测模型。绘制受试者工作特征曲线(ROC)评价其预测效能。结果: 最终三种预测模型ROC曲线下面积(AUC)分别为随机森林0.934、SVM 0.869、Logistic 0.739, 三者两两间行DeLong检验, p值均小于0.05, 提示两两之间有显著差异。结论: 基于增强CT影像学资料, 影像组学用于术前鉴别肾母细胞瘤病理分型可行, 其中随机森林算法效果最佳, 该方法可为患儿的个性化诊疗提供决策支持。

关键词

肾母细胞瘤, 病理分型, 影像组学

To Study the Feasibility of Radiomics Based on Contrast-Enhanced CT for Preoperative Pathological Classification of Wilms Tumor in Children

Tian Wang^{1,2,3}, Jinhua Cai^{1,2,3*}

¹Department of Radiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 王天, 蔡金华. 基于增强 CT 的影像组学用于术前儿童肾母细胞瘤病理分型鉴别可行性分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4368-4373. DOI: 10.12677/acm.2023.133626

³Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 23rd, 2023

Abstract

Objective: To explore the feasibility of contrast-enhanced CT-based radiomics analysis in preoperative prediction of the pathological classification of nephroblastoma in children, to avoid the interference of biopsy and preoperative chemotherapy on the pathological classification and clinical staging of children and to provide more accurate guidance for clinical treatment. **Methods:** The abdominal contrast-enhanced CT imaging data of 113 children were retrospectively analyzed, ROI intervals were delineated, and 944 radiomics features were extracted. LASSO regression was used to select radiomics features, and SVM, Random Forest, and Logistic prediction models were built. The receiver operating characteristic (ROC) curve is drawn to evaluate the predictive efficacy. **Results:** The areas under the ROC curve (AUC) of the three prediction models were 0.934 for random forest, 0.869 for SVM, and 0.739 for Logistic. Delong test was conducted in pairs of the three. Long runs showed significant differences between any two of the three predictive models (all $p < 0.05$). **Conclusions:** Based on contrast-enhanced CT imaging data, radiomics can be used to identify pathological types of Wilms tumor prior to surgery, with the Random Forest algorithm having the best performance. This approach can provide decision support for personalized diagnosis and treatment of children.

Keywords

Wilms Tumor, Pathological Classification, Radiomics

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

影像组学在 2012 年由荷兰学者提出[1]。基于已有的影像学资料,通过大通量的提取影像学特征,按照不同的算法构建对应模型,最终用于预测对应疾病,辅助临床诊疗;目前,已有多项关于在不同肿瘤间的诊断与鉴别中运用影像组学的研究,并展现出了较好的准确率与灵敏度[2] [3] [4]。

儿童肾脏恶性肿瘤又称威尔姆斯瘤(Wilms tumours, WT),起源于后肾胚基组织,为儿童期肾脏最常见的恶性肿瘤,在各种儿童原发性腹腔恶性肿瘤中排名第二,仅次于神经母细胞瘤,5 岁以前发病的肾母细胞瘤约占肾母细胞瘤发病总数的 75%,发病高峰在 2~3 岁,同时发病率与性别无明显关系[5]。

在肾母细胞瘤的影像组学领域,已有运用影像组学进行肾母细胞瘤的临床分期,该研究认为,肾母细胞瘤临床分期作为风险分级的影响因素之一,对于肾母细胞瘤的治疗方案有明显影响;目前肾母细胞瘤的病理类型仍是判断临床分期的重要指标,而包括细针抽吸活检、芯针活检或是开放性活检在类的术前病理检查有使临床分期由二期升为三期的风险,且以上检查方法存在出血、扩散等风险;而肿瘤的治疗方案与临床分期亦有关联。影像组学可以避免以上缺点[6]。

但该研究仅验证了运用影像组学鉴别肾母细胞瘤临床分期的可行性,而影响肾母细胞瘤治疗方案的

因素还有其他; 儿童肿瘤协作组(Children Oncology Group, COG)以肾母细胞瘤临床分期及病理分型共同决定, 而国际儿童肿瘤学会(International Society of Paediatric Oncology, SIOP)则是以病理类型为风险等级分级依据[7]。同时在 COG 的诊疗建议中, 术后化疗方案由病理分型、临床分期、基因型、肿瘤大小等多方面决定[8]; 在 Umbrella SIOP RTSG 2016 方案(SIOP 关于肾母细胞瘤的诊疗方案)中, 术后化疗方案与临床分期、风险等级、肿瘤大小、有无转移有关[7]。因此, 病理分型是实行精细化治疗的重要因素。

肾母细胞瘤典型的组织类型可见于以下几种[9]: 胚芽、上皮和间质。根据面积最大的组织切片里的不同组织类型占比可分为胚芽为主型、上皮为主型、间质为主型、混合型等组织类型, 若有坏死组织, 则需剔除后再计算组织占比。如果术前化疗导致肿瘤细胞完全坏死, 则称为完全坏死型[10]。

肾母细胞瘤的病理分型检查常在术后取切下的组织送检, 并按上诉方法分类。在 SIOP 治疗方案中, 建议常规行术前化疗, 化疗后存在肿瘤坏死面积过大, 无法有效评估患儿肿瘤病理类型的可能性。在 COG 治疗方案中同样存在术前化疗指征[11]: ① 双侧肾母细胞瘤; ② 孤立肾的肾母细胞瘤; ③ 下腔静脉瘤栓扩展至肝静脉水平以上; ④ 肿瘤已经侵犯到相邻内脏器官, 切除肾脏肿瘤时必须切除其他脏器(如脾脏、胰腺或结肠, 但肾上腺除外); ⑤ 无法手术的肾母细胞瘤; ⑥ 广泛肺转移, 肺功能受损; 并且在术前化疗之前需进行穿刺活检; 而现有的活检手段包括细针抽吸活检、芯针活检或开放活检, 活检易导致出血、破裂和针道复发等并发症, 并且活检后的肿瘤临床分期至少为三期, 从而改变对应的诊疗方案。因此, 我们需要一种无创的识别肾母细胞瘤病理分型的检查手段。

本实验旨在论证影像组学这一新兴技术是否可用于无创鉴别病人病理分型, 从而避免活检及术前化疗对于临床分期及病理分型的干扰, 为临床的精准治疗提供合理依据。

本实验通过纳入符合要求病例, 收集相关影像学资料, 勾画 ROI 区间, 提取组学特征, 最后进行统计学处理, 评估实验结果。

2. 实验过程

2.1. 病例选择

本研究已通过伦理审查委员会审查, 采用回顾性研究分析 2013 年~2022 年间住院诊疗肾母细胞瘤病人 113 例, 纳入标准: 1) 患儿均为未成年人, 因无明确证据表明性别对于肾母细胞瘤组织分型有明确关联, 故不考虑性别差异; 2) 患儿需于我院完善腹部增强 CT; 3) 患儿需于我院行手术治疗并与术后完善组织病理学评估和免疫组织化学染色。排除标准: 1) 术前行化疗治疗。2) 缺乏院内影像学资料。3) 影像资料模糊, 有伪影。

2.2. 分组依据

本研究采用二分类法, 根据病理种类将病例分为两组, 一组为间变组, 包含弥漫间变型肾母细胞瘤以及局灶间型变肾母细胞瘤, 另一组为非间变组, 包含除外弥漫间变型肾母细胞瘤及局灶间变型肾母细胞瘤的其余病理类型, 例如上皮为主型肾母细胞瘤、间叶为主型肾母细胞瘤、混合型肾母细胞瘤等。

2.3. ROI 区间勾画

ROI 勾画: 使用 3Dslicer [12]进行感兴趣区间的手动勾画, 勾画时避免划入肿瘤临近组织, 可距离肿瘤边缘 1~2 mm 勾画 ROI, 勾画完毕后由另一位放射科医师复核。

2.4. 影像特征提取及筛选

使用 3Dslicer 插件 radiomics 提取组学特征, 特征类型包括: 1) 一维直方图特征, 包括灰度均值、最大值、最小值、方差和百分位数; 2) 形状特征, 包括; 3) 纹理特征, 包括 GLCM 特征、GLSZM 特征、GLRLM

特征、NGTDM 特征、GLDM 特征。基于原始图像进行拉普拉斯变化及小波变换, 分别于变化后的图像上再次提取纹理特征, 一共提取特征 955 种。

为避免过拟合, 提取的特征通过采用特征相关性分析去除关联性强的特征里权重相对较低的特征, 再采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)筛选, 最终得到 41 种特征纳入模型。

2.5. 构建模型

将筛选出的组学特征分别用随机森林、SVM、逻辑回归算法进行模型建立, 采用留一交叉验证法, 反复验证模型, 取多次验证结果平均值作为最终结果。并对三种模型结果行 delong 检验, 评估三者间有无相关性。

3. 实验结果

结果: 共有病例 113 例, 提取组学特征 944 种, 经过特征相关性分析(阈值 0.6)及 LASSO 回归筛选后剩余特征 41 种纳入建模。

根据随机森林、SVM、逻辑回归三种方法建模后验证结果见表 1。由表 1、图 1 可以看出, 随机森林模型验证结果中 AUC 0.934, 高于其他两种模型。

同时对三种模型验证结果进行 delong 检验, 检验结果见表 2, 根据检验结果可知两两之间有显著差异。

Table 1. Comparison of experimental results among random forest, SVM, and logistic regression validation sets

表 1. 随机森林、SVM、逻辑回归验证集实验结果对比

分类器	ACC	AUC	精确度
Randomforest	0.85	0.934	0.9459
SVM	0.82	0.869	0.7789
LogisticRegression	0.65	0.739	0.5

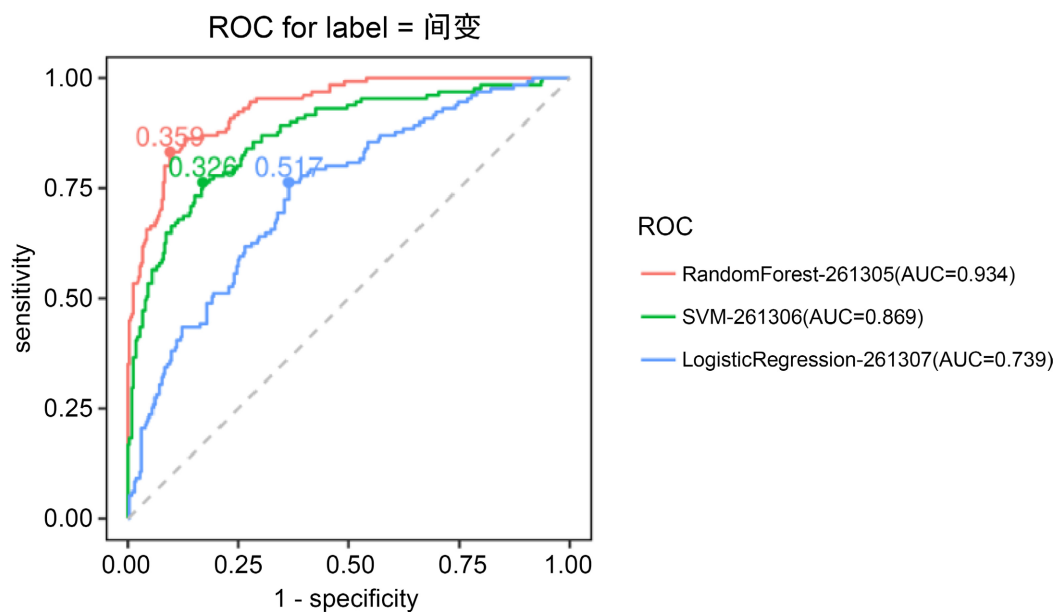


Figure 1. Random forest, SVM, logistic regression ROC curve

图 1. 随机森林、SVM、逻辑回归 ROC 曲线

Table 2. Delong test for experimental results of random forest, SVM, and logistic regression
表 2. 随机森林、SVM、逻辑回归实验结果 delong 检验

变量	AUC	标准误	95% CI	z	p
Random Forest-SVM					
Label = 间变	0.934	0.012	0.911~0.957	4.452	0.000**
Label = 间变	0.869	0.019	0.831~0.907		
Random Forest-Logistic Regression					
Label = 间变	0.934	0.012	0.911~0.957	8.624	0.000**
Label = 间变	0.739	0.025	0.689~0.788		
SVM-Logistic Regression					
Label = 间变	0.869	0.019	0.831~0.907	5.439	0.000**
Label = 间变	0.739	0.025	0.689~0.788		

4. 讨论

本次研究中, 基于 115 例病人的增强 CT 影像学资料, 提取组学特征 944 种, 经过特征相关性分析(阈值 0.6)及 LASSO 回归筛选后剩余特征 41 种, 运用随机森林、SVM、逻辑回归三种机器学习算法, 构建学习模型术前预测肾母细胞瘤风险等级, 并对比不同模型之间的差异; 三种模型在测试集中, 随机森林机器学习算法对于识别肾母细胞瘤风险等级的识别效果最佳(ACC 0.85; AUC 0.934; 精确度 0.9459), 且三种算法有显著差异。以上验证了运用影像组学术前评估肾母细胞瘤病理类型方法可行。

但该方法仍有进一步改善的地方: 1) 本研究共纳入病例 113 例, 病例数较少, 且间变组与非间变组间病例分布不均匀, 运用于外部数据集易出现误差。2) 因为病例稀少, 本实验采用的是留一交叉法验证, 缺乏外部验证集, 需进一步扩充病例库, 完善外部验证, 增强实验结果的可信度。

机器学习伴随着近年来不断攀升的算力和算法优化, 正日趋走向成熟, 医疗行业也在这股浪潮中逐渐参与进来; 影像组学在肿瘤领域也已经有许多研究, 这些研究也在不断进一步探索及完善影像组学在临床中运用的范围及可能性, 未来, 随着人工智能和深度学习的发展, 以及医学影像大数据的形成和标准化, 将为影像组学指引新的方向[13]-[20]。

参考文献

- [1] Lambin, P., Rios-Velazquez, E., Leijenaar, R., et al. (2012) Radiomics: Extracting More Information from Medical Images Using Advanced Feature Analysis. *European Journal of Cancer*, **48**, 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>
- [2] 王欢, 王赫隆, 王潇, 胡松柳, 李剑, 王思雨, 李根, 白杨, 徐建宇. 基于 CT 影像组学的列线图模型预测肺部肿瘤立体定向放射治疗疗效[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(5): 898-904.
- [3] 徐向东, 罗诗维, 韦瑞丽, 张婉丽, 姚旺, 丁文双, 庞欣蕊, 王晔, 杨蕊梦, 赖胜圣. CT 影像组学预测肾透明细胞癌核分级: 扫描期相及 ROI 勾画策略[J]. *放射学实践*, 2022, 37(12): 1542-1547. <https://doi.org/10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.12.014>
- [4] Avanzo, M., Stancanella, J., Pirrone, G. and Sartor, G. (2020) Radiomics and Deep Learning in Lung Cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, **196**, 879-887. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01625-9>
- [5] Breslow, N., Olshan, A., Beckwith, J.B., et al. (1993) Epidemiology of Wilms Tumor. *Medical and Pediatric Oncology*, **21**, 172-181. <https://doi.org/10.1002/mpo.2950210305>
- [6] 马晓辉, 丁玉爽, 杨婧, 刘婷婷, 梁佳伟, 贺敏, 赖灿, 张瑞方, 周海春, 舒强, 贾绚. 基于放射组学的不同机器学习模型对儿童肾母细胞瘤临床分期能力的研究[J]. *临床放射学杂志*, 2022, 41(2): 319-324.
- [7] 王金湖, 蔡嘉斌, 李民驹, 舒强. 儿童肾母细胞瘤国际及国内诊治方案解读[J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19(9): 765-774.
- [8] van den Heuvel Eibrink, M.M., Hol, J.A., Pritchard, J.K., et al. (2017) Position Paper: Rationale for the Treatment of

- Wilms Tumour in the Umbrella SIOP RTSG 2016 Protocol. *Nature Reviews Urology*, **14**, 743-752. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.163>
- [9] Perlman, E.J. (2005) Pediatric Renal Tumors: Practical Updates for the Pathologist. *Pediatric and Developmental Pathology*, **8**, 320-338. <https://doi.org/10.1007/s10024-005-1156-7>
- [10] 中华医学会小儿外科学分会泌尿外科学组. 儿童肾母细胞瘤诊疗专家共识[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(7): 585-590. <https://doi.org/10.3760/cmaajcn421158-20190805-00479>
- [11] PDQ Pediatric Treatment Editorial Board (2022) Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: *PDQ Cancer Information Summaries*, National Cancer Institute (US), Bethesda.
- [12] Kikinis, R., Pieper, S.D. and Vosburgh, K.G. (2014) 3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support. In: Jolesz, F.A., Ed., *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy*, Springer, Berlin, 277-289. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7657-3_19
- [13] 李增华, 夏春华, 胡大涛, 黄丹丹, 冯倩茹, 王亚奇. 基于 T2WI 及动态对比增强 MRI 的影像组学模型预测肾细胞癌亚型[J]. 中国临床研究, 2023, 36(1): 34-39. <https://doi.org/10.13429/j.cnki.cjcr.2023.01.007>
- [14] 王卓, 刘世莉, 丁伟, 周云舒, 张若弟, 张自新, 陈志强. 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[J]. 放射学实践, 2023, 38(1): 20-26. <https://doi.org/10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.01.005>
- [15] 苏亚英, 石子馨, 张苗, 焦光丽, 杨飞, 崔书君. 基于 DCE-MRI 影像组学定量预测进展期宫颈鳞癌同步放化疗反应的价值[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2023, 39(2): 11-17.
- [16] 吴佩琪, 刘于宝, 陈祉妍, 蔡海桃, 毛小明. 基于 MRI 的瘤周影像组学在肿瘤研究中的应用进展[J]. 分子影像学杂志, 2023, 46(1): 164-169.
- [17] Wu, Y.J., Jiang, W.Y., Fu, L.Y., et al. (2023) Intra- and Peritumoral Radiomics for Predicting Early Recurrence in Patients with High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Abdominal Radiology (New York)*, **48**, 733-743. <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03717-9>
- [18] 李双双, 侯震, 刘娟, 任伟, 万遂人, 闫婧. 影像组学分析与建模工具综述[J]. 中国医学物理学杂志, 2018, 35(9): 1043-1049.
- [19] Sebastian, S., Alexander, Z., Karoline, L., et al. (2023) Longitudinal and Multimodal Radiomics Models for Head and Neck Cancer Outcome Prediction. *Cancers*, **15**, 673. <https://doi.org/10.3390/cancers15030673>
- [20] Ge, G. and Zhang, J. (2022) Feature Selection Methods and Predictive Models in CT Lung Cancer Radiomics. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, **24**, e13869. <https://doi.org/10.1002/acm2.13869>