

·论 著·

多参数 MRI 影像组学模型预测直肠癌 Ki-67 表达的价值

俞树杰 邹佳军 杨建峰 卢增新 韦明珠

[摘要] 目的 探讨基于多参数磁共振成像(MP-MRI)影像组学模型预测直肠癌 Ki-67 表达的价值。方法 回顾分析 109 例直肠癌患者的 Ki-67 表达水平,并分为高 Ki-67 表达和低 Ki-67 表达,并且将病理组织 Ki-67 表达作为金标准。同时回顾性分析所有患者盆腔 DCE-MRI 扫描的 DCE-T1WI、T2WI、DWI 序列图像,提取影像组学特征。所有患者按 7:3 比例分为训练组($n=73$)和测试组($n=36$),训练组用于特征筛选和建立影像组学模型,测试组用于验证所建立模型的可靠性。特征筛选由 Spearman 相关分析和最小绝对收缩与选择算子回归(LASSO)完成,应用 logistic 回归构建影像组学模型预测直肠癌 Ki-67 表达指数。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价模型的预测效能。通过 Delong 检验、重分类改善指标(NRI)和综合判别改善指数(IDI)比较不同模型间的性能差异。结果 联合模型对直肠癌 Ki-67 指数表达具有较好的预测效能,在训练组中 AUC 为 0.89,在测试组中 AUC 为 0.86,而单序列模型中,DCE-T1WI 模型的性能优于 T2WI 模型和 DWI 模型,在训练组和测试组中的 AUC 分别为 0.81、0.77。结论 基于动态对比增强 MRI 的影像组学模型可以在术前预测直肠癌 Ki-67 表达,其中基于 DCE-T1WI+T2WI+DWI 的联合模型预测效能最佳。

[关键词] 直肠癌; 磁共振成像; 影像组学

Value of multiparametric MRI radiomics model in predicting Ki-67 expression in rectal cancer YU Shujie, ZOU Jiajun, YANG Jianfeng, et al. Shaoxing University School of Medicine, Shaoxing 312000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the value of the multiparameter magnetic resonance imaging (MP-MRI) radiomics model in predicting the expression of Ki-67 in rectal cancer. **Methods** The expression levels of Ki-67 in 109 rectal cancer patients were retrospectively analyzed and divided into high Ki-67 expression and low Ki-67 expression. The expression of Ki-67 in pathological tissue was as the gold standard. At the same time, the DCE-T1WI, T2WI, and DWI sequence images of pelvic DCE-MRI scans of all patients were retrospectively analyzed, and radiomic features were extracted. All patients were divided into training group ($n=73$) and test group ($n=36$) according to the ratio of 7:3. The training group was used for feature screening and establishment of the radiomics model, and the test group was used to verify the reliability of the established model. Feature screening was done by Spearman correlation analysis and least absolute shrinkage and selection operator regression (LASSO). Logistic regression was used to construct a radiomics model to predict the expression index of Ki-67 in rectal cancer. The performance differences among different models were compared by Delong test, reclassification improvement index (NRI) and integrated discriminant improvement index (IDI). **Results** The combined model had better predictive performance for Ki-67 index expression in rectal cancer, with AUC of 0.89 in

the training group and 0.86 in the test group, while in the single sequence model, the DCE-T1WI model outperformed the T2WI model and the T2WI model. For the DWI model, the AUCs in the training and testing groups were 0.81 and 0.77 respectively. **Conclusion** The radiomics model based on dynamic contrast-enhanced MRI can predict the expression of Ki-67 in rectal cancer before surgery, and the com-

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.011.004

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY977、2019KY711);浙江省卫生健康科技计划面上项目(2021KY1140、2022KY1291)

作者单位:312000 浙江绍兴,绍兴文理学院医学院(俞树杰、邹佳军);绍兴市人民医院放射科(韦明珠、杨建峰、卢增新)

通讯作者:韦明珠, Email: mingzhuwei@126.com

bined model based on DCE-T1WI+T2WI+DWI has the best predictive performance.

[Key words] rectal cancer; magnetic resonance imaging; radiomics

直肠癌是第三常见的恶性肿瘤,约占所有肿瘤发病率的9%,每年有超过百万人因直肠癌死亡^[1]。研究表明,Ki-67表达高低与直肠癌患者预后密切相关,Ki-67高表达患者的生存率显著低于低表达患者^[2]。目前,Ki-67在直肠癌中的表达需通过手术组织病理或者内镜活检来确定。然而Ki-67在肿瘤中表达具有异质性,活检样本得到的Ki-67指数不能准确地代表整个肿瘤的水平^[3]。影像组学技术能够获取高通量数据,通过挖掘肿瘤本身的异质性和纹理等定量信息,建立预测模型,已被广泛用于肿瘤表型分类和预测疾病进展^[4,5]。既往研究显示,影像组学可以预测Ki-67在某些肿瘤中的表达,例如肝癌、神经胶质瘤、肺癌等^[6-8],而目前通过影像组学预测直肠癌Ki-67表达的研究较少。因此,本次研究旨在寻找与直肠癌Ki-67表达相关的影像组学特征,并探讨基于这些特征构建的影像组学模型能否预测直肠癌Ki-67表达。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2019年1月至2021年12月期间在绍兴市人民医院进行手术治疗的直肠癌患者。纳入标准为:①术后病理证实为直肠癌;②病理资料中包括Ki-67表达指数;③MRI图像质量佳,无严重伪影干扰。排除标准为:①术前经过抗癌治疗;②MRI检查前肠道准备不足,直肠癌病灶显示不清。本次研究经医院伦理委员会批准。最终纳入109例直肠癌患者,年龄48~93岁,平均年龄(67.00±10.20)岁;病理组织Ki-67阳性率5%~90%,平均58.26%;参考林妙霞等^[9]分组标准,其中高Ki-67表达组(Ki-67>50%)73例、低Ki-67表达组(Ki-67≤50%)^[9]36例。

1.2 方法 所有患者采用Siemens 3.0T Verio MR扫描仪,体部相控阵线圈检查。扫描序列:①直肠轴位T1WI(TR 465 ms,TE 9 ms),直肠轴位T2WI(TR 2950 ms,TE 85 ms),层厚4 mm,层间距2 mm,视野215 mm×245 mm;②DWI:TR 3650 ms,TE 71 ms,层厚3 mm,视野215 mm×245 mm,b值取0及800 s/mm²;③直肠矢状位DCE-T1WI:TR 3.35 ms,TE 1.26 ms,翻转角10°,层厚3 mm,视野225 mm×265 mm,采用Gd-DTPA,剂量0.15 mmol/kg,经肘静

脉注入(速率1.5 ml/s)后开始扫描,共扫描36个时相,得到1 080幅图像,每个周期扫描7 s,成像时间252 s。

1.3 图像分割 采用DWI、DCE-T1WI(第21期图像)、T2WI序列图像分割直肠癌病灶。将图像导入ITK-SNAP软件,由一名放射科研究生沿病灶边缘逐层勾画,另一名放射科腹部组高年资医生核对结果,得到病灶感兴趣容积(volume of interest, VOI),最后生成_merge.nii 格式的VOI文件(见封二图1)。

1.4 特征提取 基于Artificial Intelligence Kit平台提取直肠癌VOI的影像组学特征,包括:①形状特征(9个);②灰度游程矩阵特征(180个);③灰度区域大小矩阵特征(1个);④直方图特征(42个);⑤灰度共生矩阵特征(154个)。将109例直肠癌患者按7:3随机分成训练组(73例)和测试组(36例)。训练组用来进行特征筛选和建立影像组学模型,测试组的数据用来对建立的模型进行验证。

1.5 统计学方法 应用R语言软件进行统计学分析。使用中位值填补数据中的缺失值,然后对数据进行标准化处理。由于本次研究Ki-67低表达样本较少,采用过采样法(synthetic minority oversampling technique, SMOTE)解决训练组中样本不平衡问题,使两类直肠癌患者在训练组中比例为1:1。通过Spearman相关分析剔除 $|r|>0.8$ 的相关特征,使用LASSO回归实现特征降维,最终得到4个影像组学特征库:①DCE-T1WI特征库;②T2WI特征库;③DWI特征库;④DCE-T1WI+T2WI+DWI联合特征库(先联合DCE-T1WI、T2WI、DWI三种序列共计1 188个特征,再筛选得到最佳特征库)。应用logistic回归算法构建各个特征库的影像组学模型。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线、Delong检验、净重新分类指标(net reclassification improvement, NRI)和综合判别改善指数(integrated discrimination improvement, IDI)评估和比较不同模型的性能。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 最优影像特征筛选结果 经提取和降维得到

4 个最优影像组学特征库,其中 DCE-T1WI 特征库有 7 个特征,T2WI 特征库有 5 个特征,DWI 特征库有 6 个特征,DCE-T1WI+T2WI+DWI 联合特征库有 10 个特征,具体特征见表 1。

表 1 经筛选获得的影像组学特征库

分类	特征名称
DCE-T1WI 特征库	InverseDifferenceMoment_angle90_offset1
	LongRunEmphasis_angle135_offset7
	LongRunEmphasis_angle90_offset7
	GLCMEntropy_angle90_offset1
	ClusterShade_angle135_offset7
	Correlation_angle0_offset7
	LongRunEmphasis_angle0_offset1
T2WI 特征库	Percentile5
	ClusterProminence_angle135_offset7
	InverseDifferenceMoment_AllDirection_offset1_SD
	Kurtosis
DWI 特征库	LongRunHighGreyLevelEmphasis_angle90_offset7
	InverseDifferenceMoment_angle0_offset4
	HaraVariance
	uniformity
	ClusterShade_AllDirection_offset4_SD
	LongRunEmphasis_AllDirection_offset4
DCE-T1WI+T2WI+DWI 联合特征库	ShortRunEmphasis_angle135_offset1
	DWI_HaraVariance
	DWI_ClusterProminence_angle135_offset7
	DCE-T1WI_ClusterShade_angle45_offset7
	DCE-T1WI_GLCMEntropy_AllDirection_offset4_SD
	DCE-T1WI_LongRunEmphasis_angle0_offset7
	T2WI_ClusterProminence_angle135_offset7
	T2WI_Correlation_AllDirection_offset7_SD
	T2WI_InverseDifferenceMoment_AllDirection_offset1_SD
	T2WI_LongRunHighGreyLevelEmphasis_AllDirection_offset7_SD
	T2WI_LongRunLowGreyLevelEmphasis_AllDirection_offset7_SD

表 2 影像组学模型预测直肠癌 Ki-67 表达的效能

分类	训练组			测试组		
	AUC(95% CI)	灵敏度/%	特异度/%	AUC(95% CI)	灵敏度/%	特异度/%
DCE-T1WI模型	0.81(0.72~0.89)	66.72	88.27	0.77(0.58~0.97)	81.82	72.75
T2WI模型	0.73(0.63~0.82)	58.85	78.44	0.73(0.53~0.93)	95.53	54.53
DWI模型	0.68(0.58~0.78)	56.93	82.42	0.67(0.48~0.86)	54.46	100
联合模型	0.89(0.83~0.95)	76.41	92.23	0.86(0.73~0.99)	86.49	72.72

2.2 影像组学模型预测直肠癌 Ki-67 表达的效能见表 2

由表 2 可见,应用 logistic 回归算法对上述筛选好的影像组学特征库构建 4 个预测模型,分别为 DCE-T1WI 模型、T2WI 模型、DWI 模型及联合模型。基于 DCE-T1WI+T2WI+DWI 联合特征库的影像组学模型预测性能最佳(训练组和测试组分别为 0.89 与 0.86)。单序列模型中,DCE-T1WI 模型的 AUC 值最高(训练组和测试组分别为 0.81 与 0.77),优于 T2WI 模型 AUC 值(0.73、0.73)和 DWI 模型 AUC 值(0.68、0.67)。

2.3 不同特征库模型预测直肠癌 Ki-67 表达的 NRI 和 IDI 见表 3

由表 3 可见,将联合模型与 DCE-T1WI 模型、T2WI 模型及 DWI 模型对比,联合模型的 NRI 和 IDI 均大于 0,表明联合模型对直肠癌 Ki-67 的预测有正改善作用。相比于 T2WI 模型,DCE-T1WI 模型在训练组中体现出预测效能的正改善(NRI>0, IDI>0),而在测试组中 DCE-T1WI 模型预测效能无明显改善(NRI=0, IDI<0)。

2.4 不同特征库模型 Delong 检验结果见表 4

由表 4 可见,在测试组中,不同模型的 AUC 差值两两比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。在训练组中,联合模型的 AUC 差值在训练组中高于 DWI 模型($P<0.05$)和 T2WI 模型($P<0.05$),但 DCE-T1WI 模型与联合模型的 AUC 差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

Ki-67 表达与肿瘤进展密切相关,高 Ki-67 表达往往提示肿瘤组织有更高的细胞密度,更强的侵袭性,因此术前预测 Ki-67 表达水平对于恶性肿瘤的治疗具有重要意义^[10]。影像组学能够从医学图像中提取信息,通过对这些信息进行分析,为评价肿瘤蛋白表达情况提供了可能^[11,12]。既往大多数研究还集中在基于 MRI 影像组学特征来预测各种肿瘤的 Ki-67 表达,包括肝癌^[6]、神经胶质瘤^[7]和乳腺癌^[13],

表3 不同特征库模型预测直肠癌 Ki-67 表达的 NRI 和 IDI

模型比较	训练组		测试组	
	NRI(95%CI)	IDI(95%CI)	NRI(95%CI)	IDI(95%CI)
DCE-T1WI vs T2WI	0.55(0.17~0.92)	0.14(0.03~0.25)	0(-0.72~0.72)	-0.01(-0.19~0.17)
DCE-T1WI vs DWI	0.58(0.21~0.95)	0.17(0.06~0.29)	0.54(0.17~0.92)	0.14(0.03~0.25)
联合模型 vs DCE-T1WI	0.39(0.01~0.77)	0.17(0.03~0.31)	0.72(0.06~1.38)	0.26(0.04~0.48)
联合模型 vs T2WI	0.90(0.55~1.24)	0.32(0.19~0.44)	0.63(-0.05~1.32)	0.25(0.02~0.48)
联合模型 vs DWI	1.01(0.68~1.35)	0.35(0.23~0.47)	0.27(-0.43~0.97)	0.23(0.00~0.45)

表4 不同特征库模型 Delong 检验结果

模型比较	AUC 差值	95%CI	Z	P
训练组				
DCE-T1WI vs T2WI	0.08	-0.03 ~ 0.20	1.32	>0.05
DCE-T1WI vs DWI	0.12	-0.01 ~ 0.26	1.78	>0.05
T2WI vs DWI	0.04	-0.10 ~ 0.18	0.60	>0.05
DCE-T1WI vs 联合模型	0.08	-0.02 ~ 0.19	1.46	>0.05
T2WI vs 联合模型	0.16	0.04 ~ 0.28	2.65	<0.05
DWI vs 联合模型	0.21	0.08 ~ 0.33	3.24	<0.05
测试组				
DCE-T1WI vs T2WI	0.04	-0.26 ~ 0.35	0.29	>0.05
DCE-T1WI vs DWI	0.10	-0.18 ~ 0.39	0.69	>0.05
T2WI vs DWI	0.05	-0.19 ~ 0.30	0.45	>0.05
DCE-T1WI vs 联合模型	0.09	-0.15 ~ 0.33	0.73	>0.05
T2WI vs 联合模型	0.13	-0.07 ~ 0.34	1.26	>0.05
DWI vs 联合模型	0.19	-0.02 ~ 0.41	1.70	>0.05

这表明基于 MRI 影像组学特征有可能预测直肠癌 Ki-67 的表达状态。

本次研究基于 DCE-T1WI、T2WI 及 DWI 序列图像,利用直肠癌 VOI 提取特征,经筛选获得 4 个影像组学特征库,并构建相应的模型用于直肠癌患者进行 Ki-67 表达预测。结果显示不同模型均有一定的预测效能。在单序列模型中,基于 DCE-T1WI 构建的模型 AUC 值最高,这可能与直肠癌病灶新生血管丰富有关。相较于 T2WI、DWI 序列,DCE-T1WI 序列有助于评估微血管分布和血液灌注,同时能更清楚地反映病变的形态学和血流动力学特征^[14]。因此,与 T2WI 和 DWI 影像组学模型相比,DEC-T1WI 影像组学模型在预测直肠癌的 Ki-67 表达方面增加了更多的净收益。

为进一步探讨影像组学与直肠癌 Ki-67 表达之间的关系,本次研究联合三种序列建立联合模型预测直肠癌 Ki-67 表达,发现联合模型的效能最

佳,测试组 AUC 为 0.86。与单序列模型相比,联合模型预测直肠癌 Ki-67 表达的 NRI 和 IDI 均大于 0,这也证实了联合模型具有更好的性能。Zhou 等^[15]结合 T1WI、T1WI 增强和 T2WI 序列的影像组学特征预测髓母细胞瘤的 Ki-67 表达水平,结果与本次研究类似,即多序列组合模型预测性能优于单序列模型。由此可见,将多序列影像组学特征融合到一个联合模型中,能显著提高模型的准确性和拟合度。本次研究的局限性:本次研究为单中心回顾性研究,研究样本量较小,尤其是 Ki-67 低表达组的样本量,可能会导致选择偏差。此外,ROI 的勾画没有标准化流程和规则,需要进一步研究制定统一的多中心标准。

综上所述,基于 DCE-T1WI、T2WI、DWI 三种序列的图像特征,构建 4 个模型较好地预测了直肠癌 Ki-67 的表达,对直肠癌生长和预后的分析判断具有一定价值。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- 2 Luo Z, Zhu M, Zhang Z, et al. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients: A meta analysis[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 123.
- 3 Yamashita S, Moroga T, Tokuishi K, et al. Ki-67 labeling index is associated with recurrence after segmentectomy under video-assisted thoracoscopic surgery in stage I non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Cardiovas, 2011, 17(4): 341-346.
- 4 Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 441-446.
- 5 李华秀, 李振辉, 王关顺. 影像组学在消化道系统的应用进展[J]. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28(9): 672-674.

(下转第 981 页)

- section in unilateral carcinomas of the tongue: Unilateral versus bilateral approach[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017, 45(4): 579-584.
- 13 Laverick S, Lowe D, Brown JS, et al. The Impact of neck dissection on health-related quality of life[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130(2): 149-154.
 - 14 王川, 仝悦, 李红权, 等. 喉癌术后早期出现低钠血症的相关因素分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2020, 27(12): 679-682.
 - 15 林道炜, 韩智晓, 朱晓秋, 等. 白蛋白支持治疗在老年口腔癌患者围手术期的应用: 一项回顾性研究[J]. *中华口腔医学研究杂志: 电子版*, 2020, 14(6): 361-366.
 - 16 Neel DR, McClave S, Martindale R, et al. Hypoalbuminaemia in the perioperative period: Clinical significance and management options[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2011, 25(3): 395-400.
 - 17 Mcmillan DC, Watson WS, O'Gorman P, et al. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss[J]. *Nutr Cancer*, 2009, 39(2): 210-213.
 - 18 Liu SA, Wong YK, Poon CK, et al. Risk factors for wound infection after surgery in primary oral cavity cancer patients[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(1): 166-171.
- (收稿日期 2022-06-16)
(本文编辑 葛芳君)

(上接第976页)

- 6 Fan Y, Yu Y, Wang X, et al. Radiomic analysis of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI predicts Ki-67 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Bmc Med Imaging*, 2021, 21(1): 100.
 - 7 Su C, Chen X, Liu C, et al. T2-FLAIR, DWI and DKI radiomics satisfactorily predicts histological grade and Ki-67 proliferation index in gliomas[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 9182-9194.
 - 8 Huang Z, Lyu M, Ai Z, et al. Pre-operative prediction of Ki-67 expression in various histological subtypes of lung adenocarcinoma based on CT radiomic features[J]. *Front Surg*, 2021, 8: 736737.
 - 9 林妙霞, 文卓夫, 冯智英, 等. Bmi-1、Ki67在大肠肿瘤组织中的表达及其意义[J]. *癌症*, 2008, 27(12): 1321-1326.
 - 10 Andrade NR, Oshima CTF, Gomes TS, et al. Imunoexpression of Ki-67 and p53 in rectal cancer tissue after treatment with neoadjuvant chemoradiation[J]. *J Gastrointestinal Cancer*, 2011, 42(1): 34-39.
 - 11 Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
 - 12 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.
 - 13 Li C, Song L, Yin J. Intratumoral and peritumoral radiomics based on functional parametric maps from breast DCE-MRI for prediction of HER-2 and Ki-67 status[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 54(3): 703-714.
 - 14 Dalmis MU, Gubern-Merida A, Vreemann S, et al. Artificial intelligence-based classification of breast lesions imaged with a multiparametric breast MRI protocol with ultrafast DCE-MRI, T2, and DWI[J]. *Invest Radiol*, 2019, 54(6): 325-332.
 - 15 Zhou J, Tan H, Li W, et al. Radiomics signatures based on multiparametric MRI for the preoperative prediction of the HER2 status of patients with breast cancer[J]. *Acad Radiol*, 2021, 28(10): 1352-1360.
- (收稿日期 2022-08-03)
(本文编辑 葛芳君)