

分类号： R445

单位代码： 10159

密 级： 公开

学 号： 2018120410



中国医科大学

硕 士 学 位 论 文

中文题目： 放射组学对鉴别纵隔淋巴结良恶性的研究

英文题目： Preoperatively estimating the malignant potential of mediastinal lymph nodes: A pilot study towards establishing a robust radiomics model based on contrast-enhanced CT imaging

论文作者： 董梦实

指导教师： 徐 克 教授

学科专业： 影像医学与核医学

完成时间： 2021 年 3 月

中国医科大学硕士学位论文

放射组学对鉴别纵隔淋巴结良恶性的研究

Preoperatively estimating the malignant potential of mediastinal lymph nodes: A pilot study towards establishing a robust radiomics model based on contrast-enhanced CT imaging

论文作者 董梦实 指导教师 徐克 教授

申请学位 医学硕士 培养单位 第一临床学院

一级学科 临床医学 二级学科 影像医学与核医学

研究方向 放射组学

论文起止时间 2020 年 9 月—2021 年 3 月

论文完成时间 2021 年 3 月

中国医科大学（辽宁）

2021 年 3 月

中国医科大学学位论文独创性声明

本人郑重声明：本论文是我个人在导师指导下独立进行的研究工作及取得的研究成果，论文中除加以标注的内容外，不包含其他人或机构已经发表或撰写过的研究成果，也不包含本人为获得其他学位而使用过的成果。对本研究提供贡献的其他个人和集体均已在文中进行了明确的说明并表示谢意。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

论文作者签名：

日 期： 年 月 日

中国医科大学学位论文授权使用授权书

本学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交学位论文的原件、复印件和电子版，允许学位论文被查阅和借阅。本人授权中国医科大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编学位论文。

保密（ ），在____年后解密适用本授权书。（保密：请在括号内划“√”）

论文作者签名：

指导教师签名：

日期： 年 月 日 日期： 年 月 日

摘要

目的：纵隔淋巴结为恶性肿瘤发生淋巴结转移的常见部位之一。且明确淋巴结转移情况在肿瘤分期、治疗方案的选择以及预后预测等方面起到了至关重要的作用。因此术前评估淋巴结的良恶性情况尤为重要。本研究拟建立并验证基于计算机断层扫描（Computed Tomography, CT）增强成像的诊断纵隔淋巴结恶性程度的放射组学模型。

方法：本研究为回顾性研究，共纳入了 129 名被试的 201 个淋巴结，其中 81 个淋巴结为良性，120 个淋巴结为恶性。所有入组的淋巴结均有病理诊断结果。201 个淋巴结以 7:3 的比例被随机的分为训练组和测试组。本研究选择在静脉期 CT 图像上进行感兴趣区（region of interest, ROI）的勾画。勾画 ROI 时，选取增大淋巴结的轴位最大层面，沿着淋巴结边缘进行手动绘制。随后对 ROI 进行放射组学特征的提取。继而使用最小绝对收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator, LASSO）二元逻辑回归的方法对提取的放射组学特征进行选择。再将训练组相应的筛选出来的特征，送入使用后退逐步淘汰法的多元逻辑回归分类器，构建一个用来判别纵隔淋巴结良恶性的逻辑回归模型。本研究评估了该诊断模型的性能，并将其与利用其他 5 种机器学习算法（支持向量机算法、朴素贝叶斯算法、随机森林算法、决策树算法、K 最邻近算法）构建的诊断模型的接收者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)进行了比较，以对比这几种方法的分类性能。本研究使用校准曲线以及 Hosmer-Lemeshow 检验来评估逻辑回归模型的校准度。并且分别在训练组和测试组内进行了决策曲线分析（decision curve analysis, DCA），以评估逻辑回归模型的临床应用价值。为了明确不同品牌的 CT 扫描仪或不同层厚的 CT 扫描图像对诊断模型的分类性能是否有影响，本研究还进行了分层分析。

结果：在 6 种不同的机器学习算法构建的模型中，利用筛选出的 8 个放射组学特征训练出的逻辑回归模型在鉴别纵隔淋巴结良恶性方面得到了较好的诊断性能。在训练组/测试组中，其精确性、敏感性、特异性以及 ROC 曲线下的面积（area under the ROC curve, AUC）分别为 0.850/0.803，0.821/0.806，0.893/0.800 以及 0.922/0.850。Hosmer-Lemeshow 检验结果显示 P 值大于 0.05，这一结果证明诊断模型拥有良好的校准度；且校准曲线表明诊断模型的分类结果与淋巴结的真实病理结果之间具有较好的一致性。DCA 结果表明，当测试组的阈值概率在 30%~90%之

间时，放射组学模型将获得更大的收益。分层分析显示不同品牌的 CT 扫描仪和不同层厚的 CT 扫描图像对诊断模型的分类性能没有影响。DeLong 检验结果得出任意两个亚组之间的 P 值均大于 0.05，这说明任意两个亚组的诊断性能之间均无统计学差异；这一结果表明了放射组学评分在不同因素之间的泛化能力。

结论：本研究构建的基于增强 CT 图像的放射组学模型有助于对纵隔淋巴结的良恶性进行术前评估，并且该模型在不同品牌的 CT 扫描仪和不同层厚的 CT 扫描图像中具有较好的稳定性。

关键词：纵隔淋巴结；良性；恶性；放射组学；机器学习；分类

Abstract

Purpose: To establish and validate a radiomics model to estimate the malignancy of mediastinal lymph nodes (LNs) based on contrast-enhanced CT imaging.

Method: In total, 201 pathologically confirmed mediastinal LNs (81 benign, 120 malignant) from 129 patients were retrospectively enrolled and assigned to training and test sets (7:3 ratio). Radiomics features were extracted from the region of interest (ROI) delineated on contrast-enhanced CT imaging. The ROI was manually drawn along the boundary of the LN on the maximal 2D axial slice. Feature selection was performed with least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) binary logistic regression. Multivariate logistic regression was performed with the backward stepwise elimination method. A logistic regression model was fitted to associate mediastinal LN malignancy with the selected features. The diagnostic performance of the model was assessed and compared to that of five other machine learning algorithms (support vector machine, naive Bayes, random forest, decision tree, K-nearest neighbor) using receiver operating characteristic (ROC) curves. Calibration curves and Hosmer-Lemeshow tests were used to assess the calibration degree. Decision curve analysis (DCA) was used to assess the clinical usefulness of the logistic regression model in both the training and test sets. Stratified analysis was performed for different CT scanners and slice thicknesses.

Result: Among the six machine learning methods, the logistic regression model with the eight strongest features showed a significant association with mediastinal LN status and the satisfactory diagnostic performance for distinguishing malignant LNs from benign LNs. The accuracy, sensitivity, specificity and area under the ROC curve (AUC) were 0.850/0.803, 0.821/0.806, 0.893/0.800 and 0.922/0.850 in the training/test sets, respectively. The Hosmer-Lemeshow test showed that the P value was > 0.05 , indicating good calibration, and the calibration curves of the model showed good agreement between the classifications and actual observations. DCA showed that the radiomics model would obtain more benefit when the threshold probability was between 30% and 90% in the test set. Stratified analysis showed that the classification performance was not affected by different scanners or slice thicknesses. There was no significant difference (DeLong test, $P > 0.05$) between any two subgroups, which showed the generalization of the radiomics

score across different factors.

Conclusion: The radiomics model we built could help assist the preoperative estimation of mediastinal LN malignancy based on contrast-enhanced CT imaging, with stability for different scanners and slice thicknesses.

Key words: Mediastinal lymph nodes, Malignant, Benign, Radiomics, Machine learning, Classification

英文缩略语

英文缩写	英文全称	中文全称
EBUS-TBNA	Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration	超声内镜引导下的经支气管针吸活检
CT	Computed tomography	计算机断层扫描
MR	Magnetic resonance	磁共振
PET	Positron emission tomography	正电子发射计算机断层扫描
PACS	Picture archiving and communication system	图片存档和通信系统
ROI	Region of interest	感兴趣区
ICC	Intraclass correlation coefficient	组内相关系数
DICOM	Digital imaging and communications in medicine	医学数字成像和通信
IBSI	Image biomarker standardization initiative	图像生物标志物标准化倡议
LASSO	Least absolute shrinkage and selection operator	最小绝对收缩和选择算子
SVM	Support vector machine	支持向量机
NB	Naive bayes	朴素贝叶斯
RF	Random forest	随机森林
DT	Decision tree	决策树
KNN	K-nearest neighbors	K 最邻近
ROC 曲线	Receiver operating characteristic curve	接收者操作特征曲线
AUC	Area under the ROC curve	曲线下面积
DCA	Decision curve analysis	决策曲线分析
GLSZM	Gray level size zone matrix	灰度大小区域矩阵特征
GLCM	Gray level cooccurrence matrix	灰度共生矩阵
GLRLM	Gray level run length matrix	灰度游程长度矩阵

GBDT

Gradient boost decision tree

梯度提升决策树

目 录

摘 要	III
Abstract.....	V
英文缩略语	VII
1 前言	1
1.1 研究背景及意义.....	1
1.2 研究现状.....	1
2 材料和方法	3
2.1 研究对象.....	3
2.2 CT 图像获取	4
2.3 放射组学特征提取.....	5
2.4 放射组学模型构建.....	6
2.5 放射组学模型评估.....	6
2.5.1 辨别度	6
2.5.2 校准度	6
2.5.3 临床应用	6
2.6 分层分析.....	7
2.7 统计分析.....	7
3 结果	8
3.1 病理结果和临床资料.....	8
3.2 放射组学特征提取.....	9
3.3 放射组学模型构建.....	10
3.4 放射组学模型评估.....	12
3.4.1 辨别度	12
3.4.2 校准度	14
3.4.3 临床应用	15

3.5 分层分析	16
4 讨论	17
本研究创新性的自我评价	20
参考文献	21
综 述	24
攻读学位期间取得的科研成果	30
致 谢	31
个人简历	32

1 前言

1.1 研究背景及意义

纵隔淋巴结为恶性肿瘤（如肺癌、食管癌等）发生淋巴结转移的最常见的部位之一。明确恶性肿瘤患者的淋巴结转移情况对于肿瘤分期、治疗方案的选择以及对于患者预后的预测起到了至关重要的作用^[1-4]。因此，对纵隔淋巴结的良恶性进行术前评估就变得尤为重要^[5]。术前明确纵隔淋巴结的良恶性，有助于临床医生全面的了解患者的状况，从而做出更适合患者的诊断和治疗决策。然而，在临床工作中，术前评估恶性肿瘤患者的淋巴结转移情况尚且存在一定的难度。但恶性肿瘤发生纵隔淋巴结转移时，部分病例不会出现淋巴结肿大。有时，淋巴结最大直径小于 1cm，但最终病理确诊为淋巴结转移；而有的淋巴结明显肿大，最终的病理结果却显示为淋巴结的慢性炎症或淋巴结的反应性增生。

超声内镜引导下的经支气管针吸活检（Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA）是评估纵隔淋巴结良恶性的最有效的诊断方法^[6-9]。然而，EBUS-TBNA 在发展中国家的普及率较差。而且 EBUS-TBNA 作为一种侵入性的诊断手段，可能会导致多种并发症^[10-12]，并且可能存在假阴性的结果^[13-16]。寻找到一种能够帮助临床医生在术前鉴别纵隔淋巴结良恶性的方法是亟待解决的问题。

1.2 研究现状

众所周知，计算机断层扫描（Computed Tomography, CT）是一种可以在术前进行的检查方法。近年来的一些研究人员指出放射组学在位于纵隔的病变的术前期中表现出了很好的效果^[5]。“放射组学”是一种采用高级的特征分析技术高通量的从数字医学图像中——包括 CT、磁共振（Magnetic Resonance, MR）以及正电子发射计算机断层扫描（Positron Emission Tomography, PET）图像——提取大量的定量特征的方法^[17]。多个研究证明在对肿瘤进行诊断、疗效评估以及预后预测时，放射组学是一种非常有效的方法^[18-20]；除此之外，放射组学在肿瘤表型解码方面也呈现出了良好的效果^[18, 21]。近期有证据表明放射组学特征能够对肺腺癌的远处转移^[22]以及结直肠癌的淋巴结转移^[23]进行较为准确的预测。数位研究人员尝试利用放射组学来评估原发性肺癌患者的纵隔淋巴结的良恶性^[22, 24]；也有研究人员尝试使用纵隔淋巴

结的纹理特征来鉴别其良恶性^[25, 26], 这些研究的结果都表明放射组学具有鉴别纵隔淋巴结良恶性的能力。一项近期的研究显示, 基于 CT 图像的放射组学模型在诊断非小细胞肺癌患者的纵隔淋巴结转移方面得到了非常好的结果^[27]。然而, 在不同的研究中, 其所采用的扫描设备和扫描方案不同, 诊断模型的可重复性和适用性相对较低。

本研究拟基于纵隔淋巴结的 CT 增强扫描图像, 采用放射组学的分析方法, 构建了一个鉴别纵隔淋巴结良恶性的机器学习诊断模型; 并且也将会对该模型进行分层分析^[28], 从而验证其鲁棒性。我们假设这一模型可以有效的鉴别纵隔淋巴结的良恶性, 并且具有很好的鲁棒性; 可以广泛的应用在不同品牌的 CT 扫描仪和不同层厚的 CT 扫描图像中, 且仍然可以得到稳定的分类结果。

2 材料和方法

2.1 研究对象

本研究为一项回顾性的研究；得到了中国医科大学附属第一医院机构评审委员会的批准，并免除了知情同意的要求。根据中国医科大学附属第一医院机构伦理审查委员会的指导方针，对病历进行了审查。本研究共纳入了 2014 年 7 月至 2018 年 7 月之间的 129 名患者，其中分别有 73 名男性和 56 名女性，年龄范围为 18 岁至 93 岁之间，平均年龄为 56 岁，中位年龄为 57 岁；且以上患者均具有纵隔淋巴结的 EBUS-TBNA 的病理诊断结果和胸部 CT 增强扫描图像。入组标准为：1. 患者具有纵隔淋巴结的 EBUS-TBNA 的病理诊断结果；2. 胸部 CT 增强扫描的扫描时间和纵隔淋巴结的 EBUS-TBNA 检查时间之间的时间间隔不超过 2 个星期。排除标准为：1. 患者患有原发性恶性肿瘤，而纵隔淋巴结的 EBUS-TBNA 的病理诊断结果为阴性；2. 纵隔淋巴结病灶难以勾画；3. 具有 EBUS-TBNA 的病理诊断结果的淋巴结在胸部 CT 增强扫描图像中定位困难。具有 EBUS-TBNA 的病理诊断结果的淋巴结大部分位于 4R 组、4L 组或 7 组（4R 组，右侧下气管旁淋巴结；4L 组，左侧下气管旁淋巴结；7 组，气管隆突下淋巴结）。淋巴结的良恶性分类以 EBUS-TBNA 的病理诊断结果作为金标准。

所有的淋巴结（共有 201 个淋巴结）以 7：3 的比例被随机分入 2 个亚组^[29-31]。70%的患者（共 140 个淋巴结）以分层抽样的方法被分入训练组，其中包括 84 个恶性淋巴结（60%，84/140）和 56 个良性淋巴结（40%，56/140）。余下的 30%（共 61 个淋巴结）被分入了测试组，其中包括 36 个恶性淋巴结（59%，36/61）和 25 个良性淋巴结（41%，25/61）。

患者入组和数据分配流程图如图 1 所示。

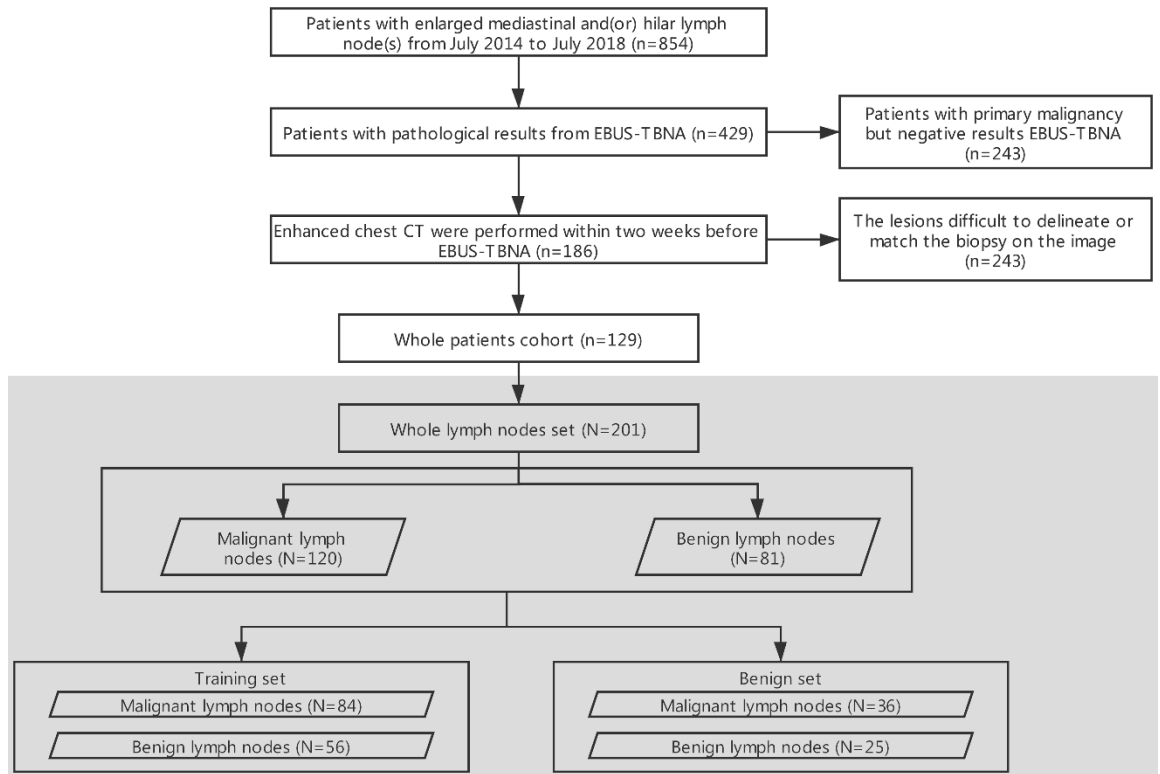


图 1. 筛选患者和数据分配流程图

图中 n 代表患者数，N 代表纵隔淋巴结数。

2.2 CT 图像获取

本研究的流程如图 2 所示。患者所做的胸部 CT 增强扫描共来自于 4 种品牌的 CT 扫描仪，分别为 Siemens (SOMATOM Force, 192-section dual-source CT), GE (Discovery CT 750 HD, 64 multidetector CT system), Toshiba (Aquilion One, 320 slice) 以及 Philips (Brilliance iCT, 256 slice)。进行胸部 CT 增强扫描时，患者呈仰卧位，双臂上举，深吸气后屏住呼吸。扫描参数如下：管电压 120 kVp，管电流 100–200 mA，扫描野 350 mm×350 mm，矩阵大小 512×512。

以 2.5–3.0 mL/s 的速度静脉注射 70–90 mL 非离子造影剂 (Iproamine) 和 35–45mL 生理盐水之后，延迟 30–40 s 后进行静脉期对比增强 CT 扫描。而后从图片存档和通信系统 (Picture Archiving and Communication System, PACS) (IMPAX, AGFA, Belgium) 检索并获取胸部 CT 增强扫描图像。

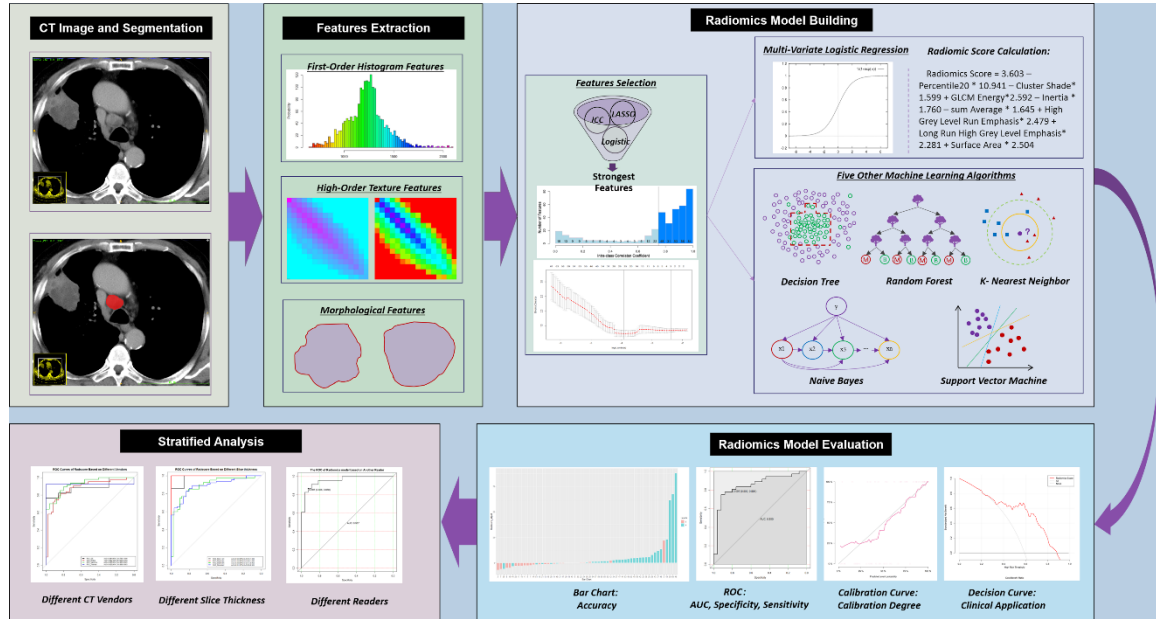


图 2. 实验流程图

2.3 放射组学特征提取

从 PACS 中获取胸部 CT 增强扫描图像，并将其导入软件 ITK-SNAP (version 3.8.0; <http://www.itksnap.org>) 中。由一名拥有 10 年诊断经验的胸组放射科医师（阅片者 1）在不知道病理诊断结果的情况下进行阅片，阅片时使用的是软件 ITK-SNAP，选取增强扫描的静脉期图像，将胸片调整为纵隔窗（窗宽：350，窗位：50），并勾画出感兴趣区（region of interest, ROI）。ROI 是沿着纵隔淋巴结的边沿，在淋巴结的轴位最大层面上进行手动勾画的。

在阅片者 1 初次勾画 ROI 的 6 个月后，再次随机选择了 50 个淋巴结，由另一名拥有 7 年诊断经验的胸组放射科医师（阅片者 2）同样在不知道病理结果的情况下对这 50 个淋巴结重新进行第二次勾画 ROI；目的是为了评估提取出来的放射组学特征在阅片者间的一致性。本研究进行了组内相关系数（intraclass correlation coefficient, ICC）的分析。

原始的医学数字成像和通信（digital imaging and communications in medicine, DICOM）格式的图像和相对应的 ROI 图像都被导入到了软件 A.K. (Artificial Intelligence Kit, GE Healthcare, China) 中，以图像生物标志物标准化倡议（Image Biomarker Standardization Initiative, IBSI）为依据，对定量的放射组学特征进行自动化的提取^[32]。

2.4 放射组学模型构建

为了减少过拟合,在进行放射组学模型的构建之前,本研究在训练组中采用了 10 折交叉验证的最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 逻辑回归分析的方法,并重复了 100 次,以筛选可以用来鉴别纵隔淋巴结良恶性的相关系数不为 0 的特征。本研究再利用后退逐步淘汰法的多元逻辑回归的方式来筛选与纵隔淋巴结恶性概率相关的相关性最强的特征。

将筛选出来的相关性最强的特征分别按其系数进行加权后,再进行线性组合,就可以算出每个淋巴结的放射组学评分。为了比较不同的机器学习算法在鉴别纵隔淋巴结良恶性方面的分类性能,本研究又构建了其它 5 种机器学习模型,包括支持向量机 (support vector machine, SVM) 算法、朴素贝叶斯 (naive Bayes, NB) 算法、随机森林 (random forest, RF) 算法、决策树 (decision tree, DT) 算法、K 最近邻 (K-nearest neighbors, KNN) 算法。

2.5 放射组学模型评估

本研究通过训练组以及测试组的接收者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线),并计算诊断模型的精确性,来评估不同机器学习模型鉴别纵隔淋巴结良恶性的诊断性能。在训练组和测试组内,通过辨别度、校准度和临床应用三个方面来评估本研究所构建的放射组学评分的诊断性能。

2.5.1 辨别度

辨别度,即衡量模型区分纵隔淋巴结良恶性的能力。本研究利用曲线下面积 (area under the ROC curve, AUC) 来评估诊断模型的辨别度。通过训练组计算出来的放射组学模型的最佳阈值点被应用到了测试组中。

2.5.2 校准度

校准度,即衡量实际恶性病理结果的频率和恶性分类结果的概率之间的一致性。本研究通过绘制校准曲线来评估诊断模型的校准的。并通过 Hosmer-Lemeshow 检验来确定诊断模型的拟合优度,当 P 值大于 0.05 时,被认为是校准效果较好。

2.5.3 临床应用

为了评估诊断模型的临床应用潜能,通过量化不同阈值下的净收益来进行决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA)。

本研究使用与上述相同的机器学习过程来分析胸部 CT 平扫图像。该过程包括勾画 ROI、放射组学特征提取、放射组学特征构建以及放射组学特征评估。

2.6 分层分析

本研究在不同品牌的 CT 扫描仪或不同层厚的 CT 扫描图像的亚组之间进行了分层分析。基于不同品牌的 CT 扫描仪，201 个淋巴结被分成了 4 个亚组：GE 亚组（共计 24 个淋巴结，其中有 17 个恶性淋巴结、7 个良性淋巴结）、Philips 亚组（共计 91 个淋巴结，其中有 43 个恶性淋巴结、48 个良性淋巴结）、Siemens 亚组（共计 14 个淋巴结，其中有 13 个恶性淋巴结、1 个良性淋巴结）以及 Toshiba 亚组（共计 72 个淋巴结，其中有 47 个恶性淋巴结、25 个良性淋巴结）。基于不同层厚的 CT 扫描图像，201 个淋巴结被分成了 4 个亚组：1 mm 亚组（共计 14 个淋巴结，其中有 7 个恶性淋巴结、7 个良性淋巴结）、2 mm 亚组（共计 10 个淋巴结，其中有 8 个恶性淋巴结、2 个良性淋巴结）、5 mm 亚组（共计 82 个淋巴结，其中有 40 个恶性淋巴结、42 个良性淋巴结）以及 8 mm 亚组（共计 95 个淋巴结，其中有 30 个恶性淋巴结、65 个良性淋巴结）。本研究使用 DeLong 检验来比较所构建的放射组学评分在各亚组间的 AUC 值的差异；当 P 值大于 0.05 时，表明放射组学模型在各亚组间的诊断性能无统计学差异。

2.7 统计分析

本研究使用软件 R Studio（version 1.2.1335）来完成所有的统计分析。利用“glmnet”软件包完成 LASSO 回归的步骤。利用“pROC”软件包进行 ROC 曲线的绘制。利用“DecisionCurve”功能来完成 DCA 的步骤。当 P 值小于 0.05（双尾）时，被认为具有统计学差异。根据数据的分布类型，采用独立样本 t 检验来评估训练组和测试组中的恶性亚组和良性亚组的临床因素和恶性相关特征方面的差异。利用卡方检验来比较分类变量之间差异的显著性。采用 DeLong 检验来比较不同诊断模型的 AUC 值之间的差异。

3 结果

3.1 病理结果和临床资料

129 个患者的 201 个淋巴结的病理结果和临床资料可见于表 1 和表 2。训练组和测试组内的良性淋巴结和恶性淋巴结的分布没有统计学差异 (P 值大于 0.05)。在训练组内部, 良性组和恶性组的性别和年龄的分布没有统计学差异 (P 值大于 0.05)。在测试组内部, 恶性组的年龄与良性组相比较大 (P 值等于 0.001), 且男性的比例更多 (P 值小于 0.001)。

表 1. 训练组和测试组的人口统计学资料

	训练组	测试组	P 值
年龄 (m, [Q1, Q3])	56.00 (50.00, 63.00)	55.00 (47.70, 61.30)	0.276
性别 (No, [%])			0.744
男	74 (52.86)	30 (49.18)	
女	66 (47.14)	31 (50.82)	
吸烟史			0.557
从不吸烟	74	34	
既往吸烟	11	8	
吸烟	35	12	
未知	20	7	

表中 m 代表中位年龄, Q1、Q3 分别代表第 1、3 百分位数, No 代表患者人数。

表 2. 训练组和测试组内的良性亚组和恶性亚组的人口统计学资料

特征	训练组		P 值	测试组		P 值
	良性	恶性		良性	恶性	
年龄 (years, mean \pm SD)	55.14 \pm 11.85	56.92 \pm 11.99	0.390	47.12 \pm 12.36	58.33 \pm 11.42	0.001
性别 (No, [%])			0.128			<0.001
男	34 (60.71)	40 (47.62)		2 (0.08)	28 (0.78)	
女	22 (39.29)	44 (52.38)		23 (0.92)	8 (0.22)	
病理结果			N/A			N/A
肺结核	3	-		3	-	
结节病	46	-		19	-	
炎性病变	7	-		3	-	
肺腺癌	-	32		-	16	
肺鳞癌	-	8		-	2	
小细胞肺癌	-	39		-	17	
乳腺癌	-	3		-	1	
肾癌	-	2		-	0	
吸烟史			0.074			<0.001
从不吸烟	31	43		24	10	
既往吸烟	5	6		0	8	
吸烟	17	18		1	11	
未知	3	17		0	7	
毒害物质接触史			1.000			1.000
是	3	5		2	4	
否	53	79		23	32	
家族史			0.528			1.000
肺部肿瘤	0	3		0	1	
肺外肿瘤	3	7		1	3	

表中 year 代表年, mean 代表平均年龄, SD 代表标准差, No 代表患者人数, N/A 代表无法获得。

3.2 放射组学特征提取

本研究共提起了 396 个定量的放射组学特征,包括一阶直方图特征(共 42 个)、高阶纹理特征--包括 haralick 特征 (共 10 个)、灰度大小区域矩阵特征 (gray level size zone matrix, GLSZM) 特征 (共 11 个)、灰度共生矩阵 (gray level cooccurrence matrix, GLCM) 特征 (共 144 个)和灰度游程长度矩阵 (gray level run length matrix, GLRLM) 特征 (共 180 个) --以及形状因子 (form-factor) 特征 (共 9 个)。

3.3 放射组学模型构建

为了构建一个鲁棒的放射组学模型，我们只筛选出了稳定性较高的特征用于下一步的处理。共有 274 个 ICC 值高于 0.75 的放射组学特征被保留了下来（如图 3 所示）。

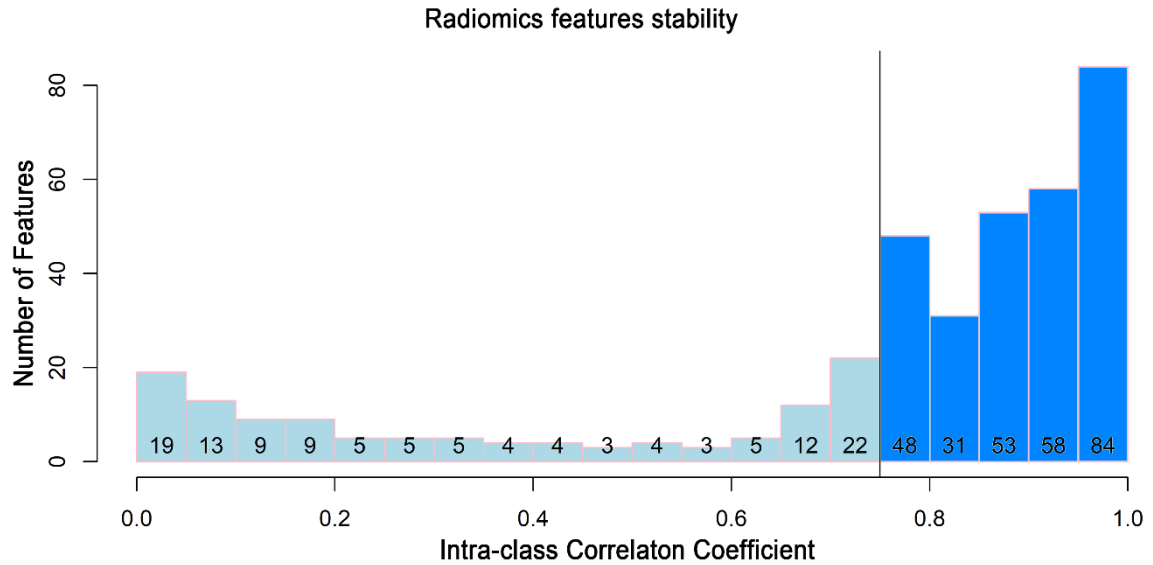


图 3. 组内相关系数直方图

在放射组学特征筛选步骤中，使用 LASSO 逻辑回归的方法，筛选出了 26 个数不为 0 的放射组学特征（如图 4 所示）。在使用后退逐步淘汰法的多元逻辑回归的方法后，从 26 个放射组学特征中筛选出了 8 个相关性最强的特征保留下来。随后，基于这 8 个放射组学特征，构建了放射组学诊断模型，模型如下所示：

$$\begin{aligned}
 \text{放射组学评分} = & 3.603 - \text{Percentile20} \times 10.941 - \\
 & \text{ClusterShade_AllDirection_offset1_SD} \times 1.599 + \text{GLCMEnergy_angle135_offset7} \times \\
 & 2.592 - \text{Inertia_AllDirection_offset1_SD} \times 1.760 - \text{sumAverage} \times 1.645 + \\
 & \text{HighGrayLevelRunEmphasis_AllDirection_offset7_SD} \times 2.479 + \\
 & \text{LongRunHighGrayLevelEmphasis_angle135_offset4} \times 2.281 + \text{SurfaceArea} \times 2.504
 \end{aligned}$$

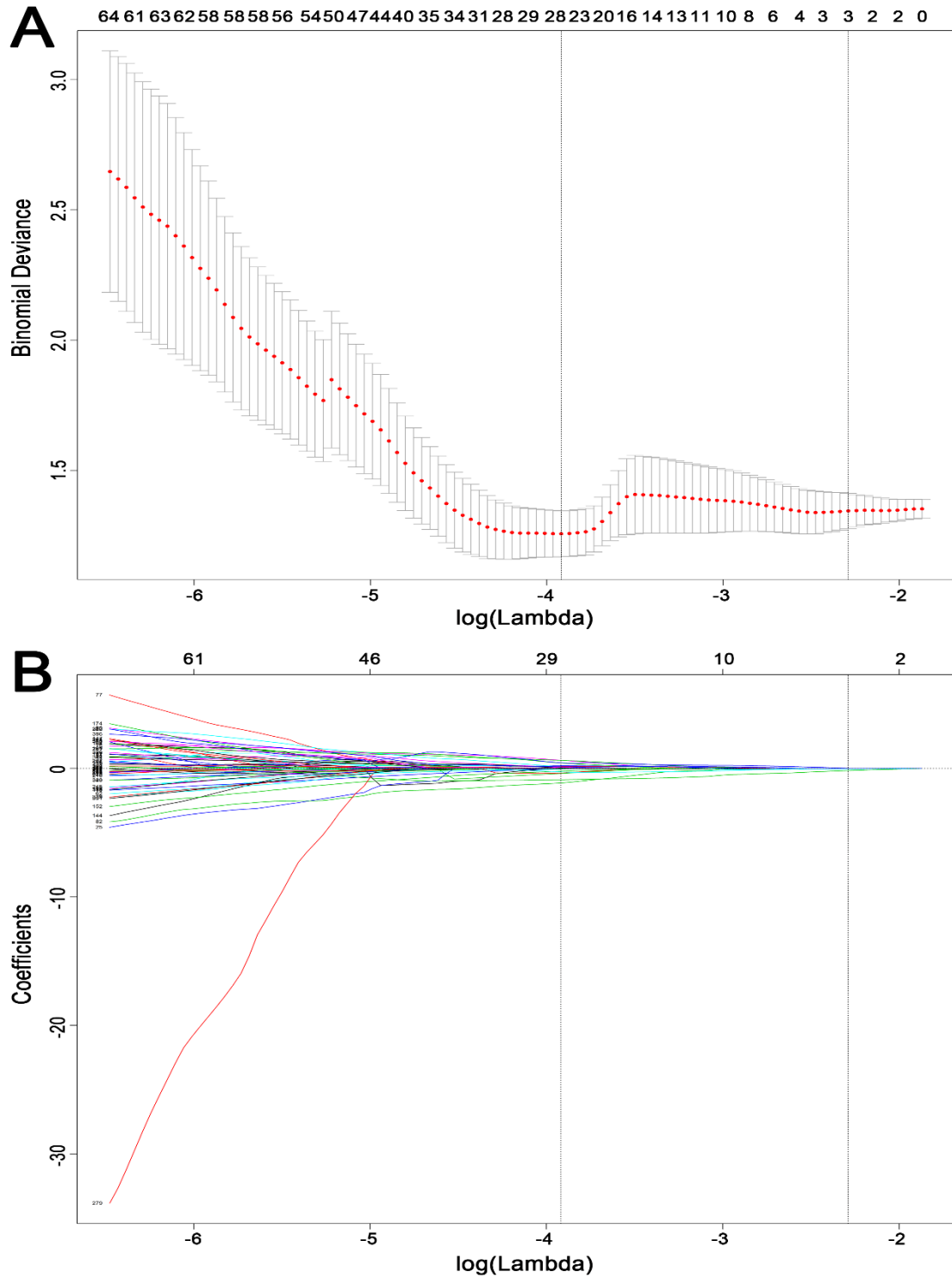


图 4. 基于最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 的放射组学特征筛选

A: 以 LASSO 回归为方法, 以最小均方误差为目标, 进行 10 折交叉验证来调整参数 (λ)。绘制了二项式偏差与 $\log(\lambda)$ 之间的关系。左侧垂直虚线是使用最小均方误差标准的最佳 λ 值, 而右侧垂直虚线使用最小均方误差标准的 1 个标准误 (SE) (1-SE 标准) 处的最佳 λ 值。根据 10 折交叉验证, 选择 λ 值为 0.01987634, $\log(\lambda)$ 为 -3.918。

B: 396 个特征的 LASSO 系数分布图。绘制系数分布图与 $\log(\lambda)$ 坐标系。在 10 折交叉验证所选择的值处绘制一条垂直线，其中最佳 λ 处存在 26 个系数非 0 的特征。

本研究另外又用了 2 种不同的方法来进行放射组学特征的筛选。这两种方法分别是单因素逻辑回归的 Spearman 相关分析，以及梯度提升决策树（Gradient Boost Decision Tree, GBDT）和多元逻辑回归的 Spearman 相关分析。这两种方法所建立的诊断模型的分类性能与 LASSO 回归所构建的诊断模型的分类性能相似。

3.4 放射组学模型评估

在测试组中，前文所述的 6 种不同的机器学习算法所构建的诊断模型的 AUC 值都超过了 0.65（如表 3 所示）。

表 3. 不同算法所构建的模型分类性能

组别	逻辑回归	支持向量机	朴素贝叶斯	随机森林	决策树	K-最邻近
训练组						
曲线下面积	0.922	0.907	0.808	0.999	0.765	0.914
精确性	0.850	0.843	0.771	0.986	0.757	0.836
敏感性	0.821	0.869	0.810	0.976	0.726	0.845
特异性	0.893	0.804	0.714	1.000	0.804	0.821
测试组						
曲线下面积	0.850	0.853	0.751	0.789	0.661	0.743
精确性	0.803	0.803	0.738	0.672	0.672	0.705
敏感性	0.806	0.833	0.778	0.833	0.722	0.722
特异性	0.800	0.760	0.680	0.440	0.600	0.680

本研究使用 DeLong 检验对比了六种机器学习算法的分类性能。结果显示利用支持向量机和逻辑回归两种算法所构建的诊断模型分类性能相似，且两种算法都是广义线性模型。考虑到可解释性和泛化能力，最终选择了逻辑回归模型作为主要结果。放射组学评分鉴别纵隔淋巴结良恶性的分类性能如下。

3.4.1 辨别度

训练组和测试组的放射组学诊断模型的 ROC 曲线可见于图 5A-B。放射组学诊断模型在训练组的精确性、敏感性、特异性和 AUC 分别为 0.850、0.821、0.893 以及 0.922（95%置信区间：0.880-0.964）。放射组学诊断模型在测试组的精确性、敏感性、特异性和 AUC 分别为 0.803、0.806、0.800 以及 0.850（95%置信区间：0.747-0.953）。基于阅片者 2 所勾画的 ROI 提取出的放射组学特征所构建的放射组学诊断模型的精确性、敏感性、特异性和 AUC 分别为 0.900、0.870、0.926 以及 0.957（95%

置信区间: 0.906-1.000)。

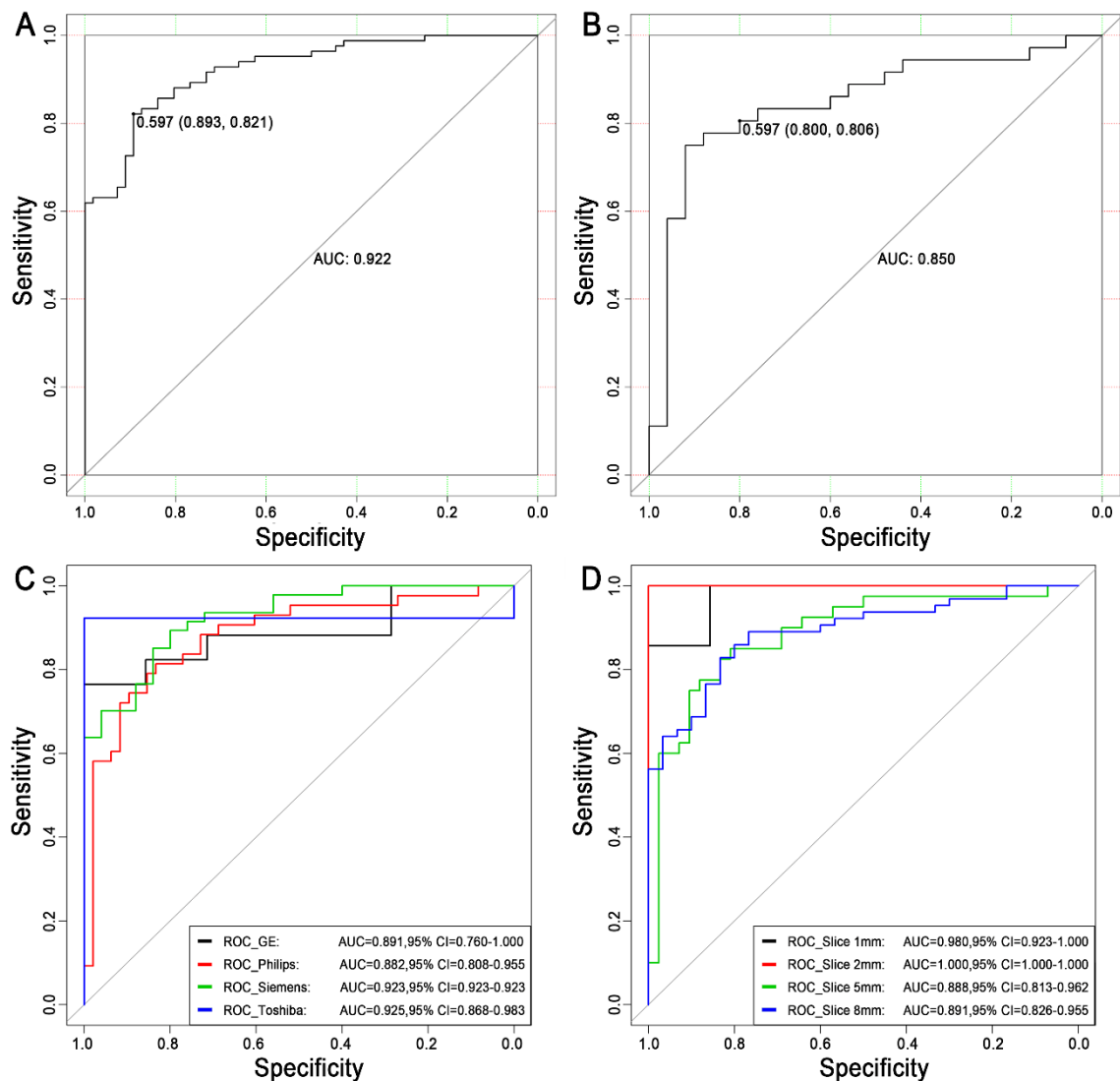


图 5. 逻辑回归模型鉴别纵隔淋巴结良恶性的接收者操作特征曲线 (ROC 曲线)

A: 代表训练组的 ROC 曲线; B: 代表测试组的 ROC 曲线; C: 代表不同品牌 CT 扫描仪的 ROC 曲线; D: 代表不同扫描层厚的 ROC 曲线。图中 AUC 代表曲线下面积, 95% CI 代表 95% 置信区间。

训练组和测试组的放射组学评分的分布如图 6 所示。

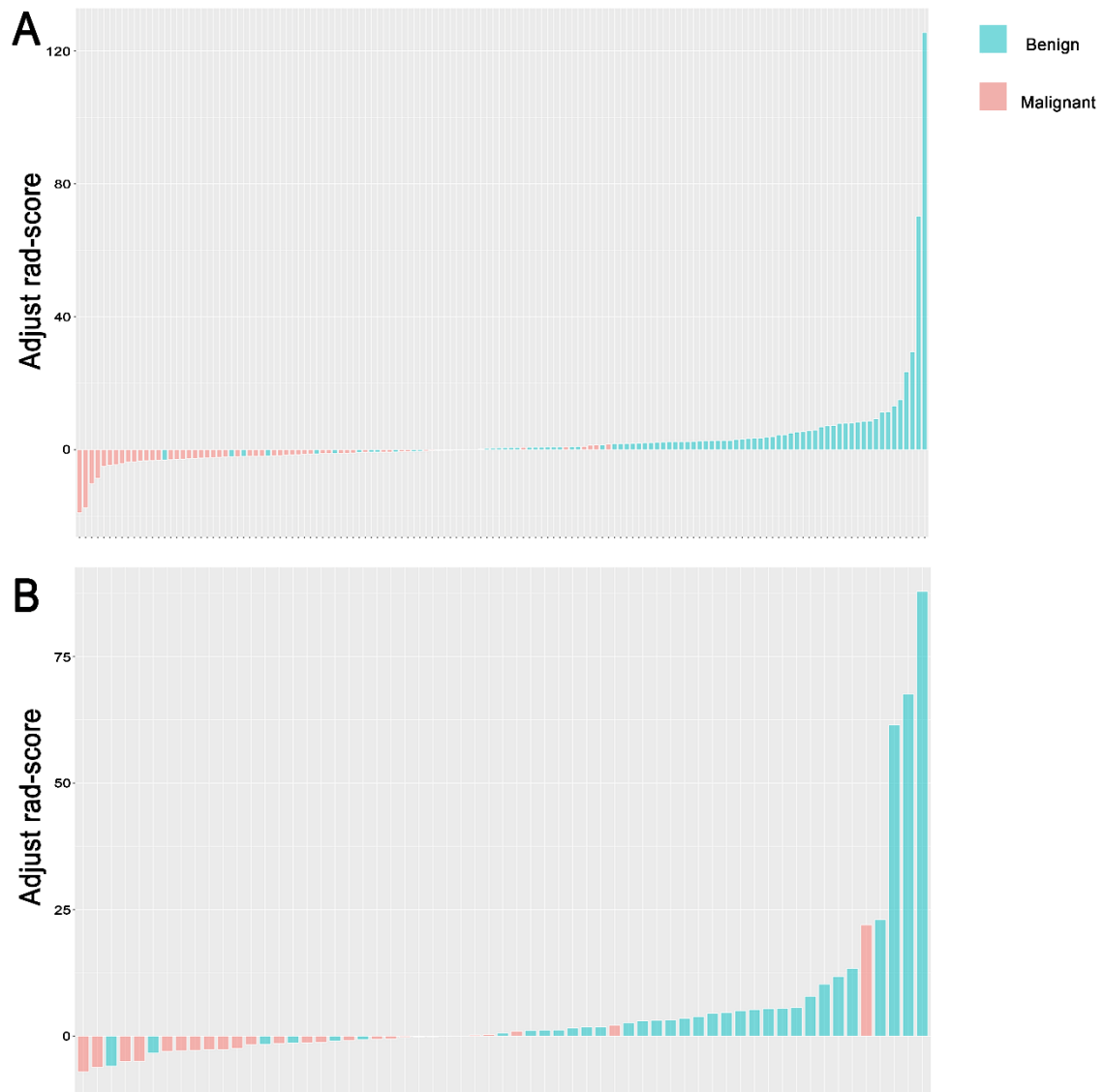


图 6. 淋巴结的放射组学评分

A: 代表训练组的每个淋巴结的放射组学评分； B: 代表测试组的每个淋巴结的放射组学评分。图中 y 轴代表放射组学评分减去最佳阈值后得到的值。横线上下分别代表模型诊断为恶性和良性的淋巴结。蓝条和红条分别表示病理结果为恶性和良性的淋巴结。

3.4.2 校准度

在训练组和测试组中，放射组学模型所诊断的结果与实际病理结果之间均显示出了较好的一致性（如图 7A-B 所示）。Hosmer-Lemeshow 检验结果显示训练组（P 值：0.6898）和测试组（P 值：0.1762）均无统计学差异。

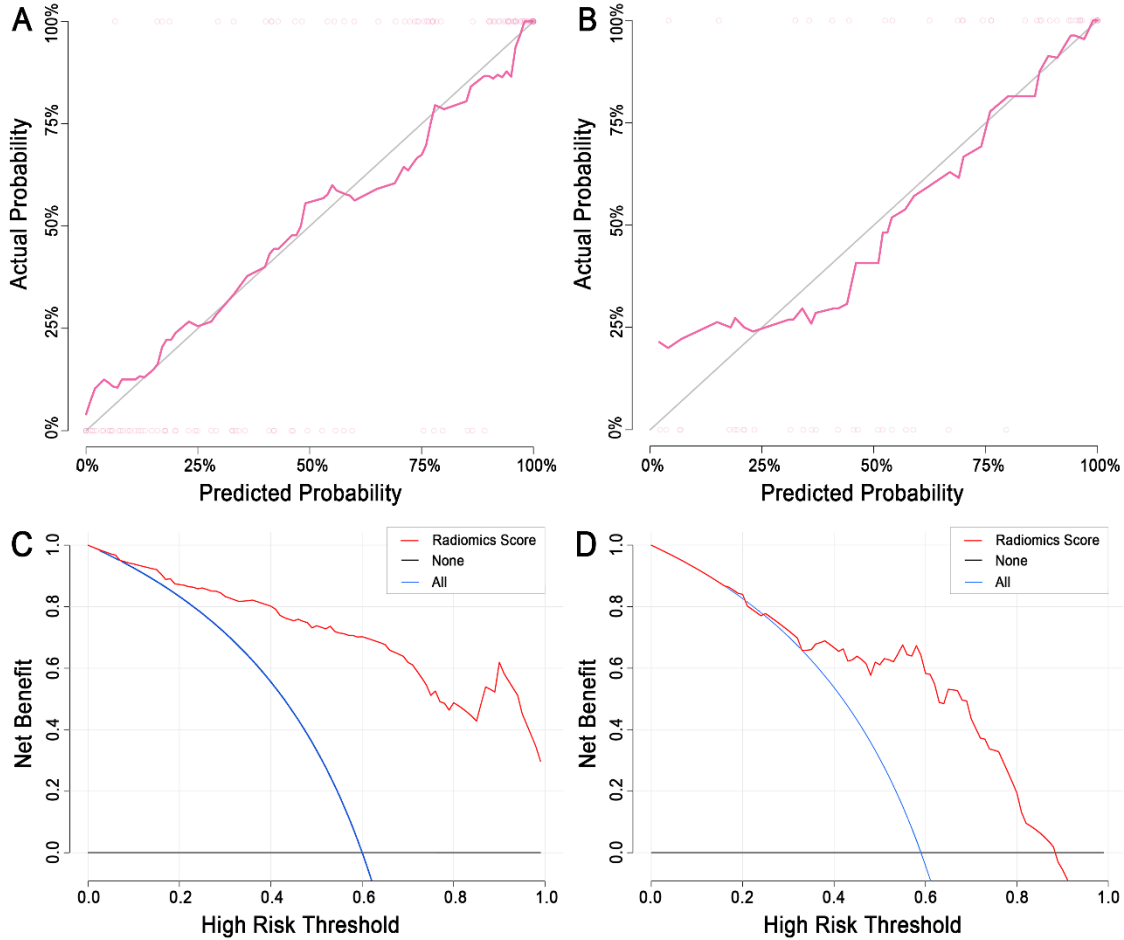


图 7. 放射组学模型的校准曲线和决策曲线分析（DCA）

A: 代表训练组的校准曲线； B: 代表测试组的校准曲线； 对角线代表最佳分类。C: 代表训练组的 DCA； D: 代表测试组的 DCA； y 轴代表净收益，净收益=真阳性率 - （假阳性率×加权因子； 加权因子=阈值概率/（1-阈值概率），蓝线代表假设所有的淋巴结均为恶性，黑线代表假设所有的淋巴结均为良性。

3.4.3 临床应用

DCA 结果显示，在训练组，当阈值概率在 10%–100%的范围内时，应用放射组学模型诊断纵隔淋巴结的良恶性会获得更多的净收益；在测试组，当阈值概率在 30%–90%的范围内时，应用放射组学模型诊断纵隔淋巴结的良恶性会获得更多的净收益（如图 7 C-D 所示）。

基于静脉期图像所构建的放射组学模型的诊断性能优于基于平扫图像所构建的放射组学模型的诊断性能。与前文所述的机器学习步骤一致，本研究基于平扫期图像的 ROI，构建了一个用于诊断平扫期纵隔淋巴结良恶性的放射组学诊断模型。

平扫期图像训练组的精确性、敏感性、特异性和 AUC 分别为 0.771、0.821、0.696 以及 0.845。平扫期图像测试组的精确性、敏感性、特异性和 AUC 分别为 0.721、0.667、0.800 以及 0.807。基于平扫图像所构建的放射组学模型的 ROC 曲线如图 8 所示。

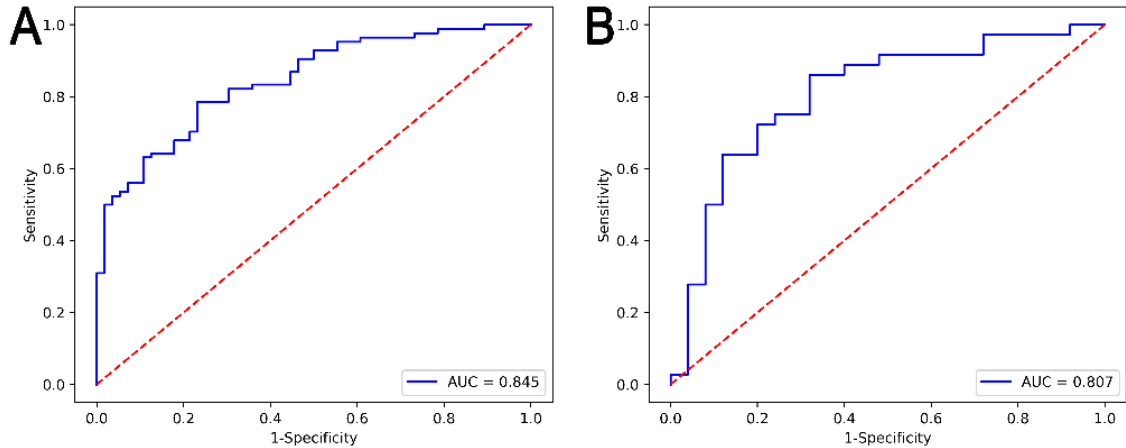


图 8. 基于平扫图像构建的放射组学模型的接收者操作特征曲线 (ROC 曲线)

A: 代表训练组的 ROC 曲线; B: 代表测试组的 ROC 曲线。图中 AUC 代表曲线下面积。

3.5 分层分析

分层分析结果可见于图 5 C-D。GE 亚组、Philips 亚组、Siemens 亚组以及 Toshiba 亚组的 AUC 分别为 0.891 (95%置信区间: 0.760–1.000)、0.882 (95%置信区间: 0.808–0.955)、0.923 (95%置信区间: 0.923–0.923) 以及 0.925 (95%置信区间: 0.868–0.983)。1 mm 亚组、2 mm 亚组、5 mm 亚组以及 8 mm 亚组的 AUC 分别为 0.980 (95%置信区间: 0.923–1.000)、1.000 (95%置信区间: 1.000–1.000)、0.888 (95%置信区间: 0.813–0.962) 以及 0.891 (95%置信区间: 0.826–0.955)。DeLong 检测结果显示任意两个亚组之间都没有统计学差异 (P 值大于 0.05), 这一结果说明放射组学诊断模型在不同的因素间具有较强的泛化能力。

4 讨论

本研究基于胸部 CT 增强扫描图像构建了一个用于鉴别纵隔淋巴结良恶性的放射组学诊断模型，该模型具有鲁棒性。分层分析结果表明放射组学诊断模型的性能稳定，不受不同品牌的 CT 扫描仪或不同层厚的 CT 扫描图像这两个因素的影响。校准曲线和 DCA 显示放射组学诊断模型具有较好的拟合优度，并且拥有较好的临床应用的潜能。

对患有肺部恶性肿瘤患者的纵隔淋巴结进行准确的术前评估，在肿瘤分期和治疗方案的选择两个方面起着至关重要的作用。目前，超声、CT 以及 PET/CT 是术前评估淋巴结状态的主要手段，其以纵隔淋巴结的大小、形态、内部结构、密度以及对造影剂的摄取方式作为主要的评估标准。目前尚无理想的能够进行恶性肿瘤的纵隔淋巴结转移的术前评估的手段。原因如下：1. 淋巴结的大小不能作为诊断的金标准，早期的转移性淋巴结无明显增大；2. 尚无客观准确的形态学评价标准；3. 对内部结构的可视化受限；4. 转移性淋巴结的强化方式多种多样。异质性为转移性淋巴结的一个重要特征，其反映了肿瘤细胞的浸润、血管生成或内部组织的坏死^[33-35]。基于灌注 CT 的研究表明转移性淋巴结的血流分布较非转移性淋巴结的血流分布更不均匀^[36]。然而，即使是经验丰富的放射科医生，仅依靠肉眼，依然很难分辨这些细微的差别。为了进一步评估 CT 扫描图像中所包含的不同信息，包括纵隔淋巴结内部的造影剂分布的异质性，本研究采用增强期的 CT 扫描图像进行放射组学特征的提取。

本研究构建的模型最终保留了 8 个相关性最强的放射组学特征，其中包括一阶直方图特征(Percentile20)、Haralick 特征(Sum Average)、GLCM 特征(GLCM Energy, Cluster Shade, Inertia)、GLRLM 特征(HighGrayLevelRunEmphasis, LongRunHighGrayLevelEmphasis)以及 1 个形态学特征(Surface Area)。Surface Area 是唯一被筛选出来的形态学特征，且系数相对较高，为 2.504。Surface Area 近似于所勾画的 ROI 的面积，单位为 mm²；其含义为纵隔淋巴结最大横截面的面积越大，其为恶性的可能性就越大。其它的特征在进行计算时，均是基于单个的像素或像素对而得来的，因此可以提供很多肉眼所无法观测到的、但却非常有意义的信息，这部分信息不仅反映了形态学特征，同时也反映了转移性淋巴结的异质性的特征。Percentile20 与淋巴结为恶性的可能性呈负相关，且负相关性最强，其系数为-10.941。Percentile20 是统计学中使用的一阶直方图特征之一，表明图像一组观测值其中 20%

的观测值低于该密度值。GLCM 特征是鉴别纵隔淋巴结恶性可能性最重要的放射组学特征的类别之一，模型中筛选出了 3 个本类特征。这类特征描述的是具有某种空间位置关系的两个像素的联合分布，可以看成是两个像素灰度对的联合概率。GLCMEnergy 的系数为 2.592，与纵隔淋巴结恶性可能性的相关性最强。GLCMEnergy 测量图像中的同质的模式。GLCMEnergy 值越大，意味着图像中某一密度值成对出现、彼此相邻的频率越高。Cluster Shade 是用来衡量 GLCM 的偏度和一致性，当 Cluster Shade 值越大的时候，意味着均值的不对称性越大。Inertia 反映了图像的清晰度和纹理凹槽的深度，对比度与纹理凹槽成正比；当凹槽的值较高时产生了较高的清晰度，与此相反，当凹槽的值较小时，将导致对比度较小并且图像模糊。本研究中，Inertia 与纵隔淋巴结的恶性可能性呈负相关。

为了使放射组学模型的诊断性能更加稳定，本研究进行了以下几个步骤。1.严格制定并遵循入组标准和排除标准，以避免潜在的偏倚。考虑到 EBUS-TBNA 的结果存在假阴性的可能，排除了患有原发性肺部恶性肿瘤，但是纵隔淋巴结 EBUS-TBNA 的病理结果为阴性的 9 名患者。偶可见部分小淋巴结存在 EBUS-TBNA 的病理结果，但是在胸片上与相应淋巴结进行匹配或进行勾画时存在一定难度。出于此种原因，排除了 15 名患者。2.本研究使用 A.K.软件进行放射组学特征的提取，此软件已经在多个研究中使用并且其准确性也得到了验证。3.通过计算 ICC 来验证 2 名阅片者之间的放射组学特征提取的可重复性。4.对放射组学诊断模型的效能和稳定性进行了多次评估，分别通过计算 AUC、分类概率和 DCA 来评估诊断模型的辨别度、校准度以及临床应用潜能。5.为了验证放射组学诊断模型是否具有鲁棒性，能够适用于不同品牌的 CT 扫描仪或不同层厚的 CT 扫描图像，本研究进行了分层分析。将放射组学诊断模型应用于依据不同的扫描仪品牌和扫描层厚所划分的每个亚组，结果显示，不同品牌的 CT 扫描仪或不同层厚的 CT 扫描图像对放射组学模型的诊断性能的影响非常小，这表明放射组学诊断模型具有鲁棒性。

本研究存在局限性。首先，这是一项回顾性的单中心研究，样本量相对较小；另外图像采集于不同品牌的 CT 扫描仪且 CT 图像的扫描层厚不尽相同，但本研究进行了分层分析，结果显示这两个因素对放射组学模型诊断性能的影响非常小。尽管如此，放射组学诊断模型是否具有鲁棒性尚需在多中心数据集中得到验证。其次，为了保证可重复性，本研究采用手动勾画 2D 的 ROI，而非 3D。这一做法使得处理和分析的步骤变得简单，但是 2D 的 ROI 却无法代表纵隔淋巴结的全部特征和特性，从而导致部分信息的损失。尽管 ICC 的结果表明了放射组学特征提取在阅片者之间

的一致性较高，未来仍需进行基于 3D 图像的研究。再次，放射组学诊断模型中未整合临床资料，未来的研究可尝试将临床资料整合入诊断模型，以探索其是否会进一步改善模型的分类性能。第四，本研究未使用深度学习来进行数据的探索。未来的研究中可尝试使用深度学习的方法，来对数据进行进一步的探索。第五，本研究没有外部验证集。为了验证诊断模型的临床价值，未来的研究中需要加入外部验证集。第六，在训练组和测试组内部，患者的性别和年龄的分布不一致。但是在训练组和测试组间，患者的性别和年龄的分布没有统计学差异。另外，在训练组内部，良性亚组和恶性亚组的性别和年龄分布无统计学差异。虽然测试组内部的性别和年龄分布存在统计学差异，这在很大程度上避免了模型在训练时被性别和年龄的因素影响。

总而言之，本研究基于胸部 CT 增强扫描图像构建了一个用于鉴别纵隔淋巴结良恶性的放射组学诊断模型，该诊断模型具有鲁棒性，将其应用于不同品牌的 CT 扫描仪或不同层厚的 CT 扫描图像时，其分类性能仍然很稳定。本研究证明放射组学诊断模型具有临床应用的潜能。

本研究创新性的自我评价

本研究基于纵隔淋巴结的胸部 CT 增强扫描图像，使用机器学习算法构建了一个诊断纵隔淋巴结良恶性的放射组学模型。并且还进行了关于 CT 扫描仪的品牌和 CT 扫描层厚两个因素的分层分析，结果证明这两个因素对放射组学诊断模型的性能的影响非常小，放射组学诊断模型具有鲁棒性。本研究通过提取定量的放射组学特征，对图像中肉眼无法识别的大量有意义的信息进行了挖掘。且本研究还让两名经验丰富的放射科医师分别进行了 ROI 的勾画，并且通过 ICC 的计算证明了放射组学特征提取在两名阅片者之间具有较好的一致性。

参考文献

- [1] Guo D, Ni Y, Lv X, *et al.* Distribution and prognosis of mediastinal lymph node metastases of nonsmall cell lung cancer. *Journal of cancer research and therapeutics*, 2016, 12(5):120.
- [2] Hegde PV, Liberman M Mediastinal staging: endosonographic ultrasound lymph node biopsy or mediastinoscopy. *Thoracic surgery clinics*, 2016, 26(3):243-249.
- [3] Alberts WM Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2007, 132(3):1S-19S.
- [4] Li L, Zhang H, Wang L, *et al.* A retrospective analysis on metastatic rate of the internal mammary lymph node and its clinical significance in adjuvant radiotherapy of breast cancer patients. *BMC cancer*, 2020, 20(1):1-7.
- [5] Sanz-Santos J, Call S Preoperative staging of the mediastinum is an essential and multidisciplinary task. *Respirology*, 2020.
- [6] Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, *et al.* Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2009, 45(8):1389-1396.
- [7] Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, *et al.* Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl):e211S-e250S.
- [8] Varela-Lema L, Fernandez-Villar A, Ruano-Ravina A Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J*, 2009, 33(5):1156-1164.
- [9] Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, *et al.* Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer*, 2005, 50(3):347-354.
- [10] Haas AR Infectious complications from full extension endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. *Eur Respir J*, 2009, 33(4):935-938.
- [11] Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, *et al.* Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. *Respir Res*, 2013, 14:50.
- [12] Steinfort DP, Johnson DF, Irving LB Infective complications from endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration. *Eur Respir J*, 2009, 34(2):524-525; author reply 525.
- [13] Tian Q, Chen LA, Wang RT, *et al.* The reasons of false negative results of endobronchial ultrasound - guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrapulmonary and mediastinal malignancy. 2013, 4(2):186-190.
- [14] Medford AR, Bennett J, Free C, *et al.* Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration. 2010, 86(1012):106-115.
- [15] Kemp S, El Batrawy S, Harrison R, *et al.*: **Learning curves for endobronchial ultrasound using cusum analysis**. In.: BMJ Publishing Group Ltd; 2010.
- [16] Medford ARJTC False negative results and endobronchial ultrasound - guided transbronchial needle aspiration. 2013, 4(4):484-484.
- [17] Kumar V, Gu Y, Basu S, *et al.* Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(9):1234-1248.
- [18] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, *et al.* Decoding tumour phenotype by noninvasive

- imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*, 2014, 5:4006.
- [19] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, 2016, 278(2):563-577.
- [20] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, *et al*. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4):441-446.
- [21] Zhao B, Tan Y, Tsai WY, *et al*. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep*, 2016, 6:23428.
- [22] Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, *et al*. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol*, 2015, 114(3):345-350.
- [23] Huang YQ, Liang CH, He L, *et al*. Development and Validation of a Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18):2157-2164.
- [24] Cong M, Feng H, Ren JL, *et al*. Development of a predictive radiomics model for lymph node metastases in pre-surgical CT-based stage IA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2019, 139:73-79.
- [25] Bayanati H, R ET, Souza CA, *et al*. Quantitative CT texture and shape analysis: can it differentiate benign and malignant mediastinal lymph nodes in patients with primary lung cancer? *Eur Radiol*, 2015, 25(2):480-487.
- [26] Shin SY, Hong IK, Jo YS Quantitative computed tomography texture analysis: can it improve diagnostic accuracy to differentiate malignant lymph nodes? *Cancer Imaging*, 2019, 19(1):25.
- [27] Sha X, Gong G, Qiu Q, *et al*. Discrimination of mediastinal metastatic lymph nodes in NSCLC based on radiomic features in different phases of CT imaging. 2020, 20(1):12.
- [28] Dong D, Tang L, Li ZY, *et al*. Development and validation of an individualized nomogram to identify occult peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer. *Annals of Oncology*, 2019, 30(3):431-438.
- [29] Xu X, Li H, Wang S, *et al*. Multiplanar MRI-Based Predictive Model for Preoperative Assessment of Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer. *Front Oncol*, 2019, 9:1007.
- [30] Cong M, Feng H, Ren J-L, *et al*. Development of a predictive radiomics model for lymph node metastases in pre-surgical CT-based stage IA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2020, 139:73-79.
- [31] Zhang Y, Yu S, Zhang L, *et al*. Radiomics Based on CECT in Differentiating Kimura Disease From Lymph Node Metastases in Head and Neck: A Non-Invasive and Reliable Method. *Front Oncol*, 2020, 10:1121.
- [32] Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, *et al*. Image biomarker standardisation initiative. *arXiv preprint arXiv:161207003*, 2016.
- [33] Ganeshan B, Panayiotou E, Burnand K, *et al*. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival. *Eur Radiol*, 2012, 22(4):796-802.
- [34] Lunt SJ, Chaudary N, Hill RP The tumor microenvironment and metastatic disease. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26(1):19-34.
- [35] Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, *et al*. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*, 2012, 3(6):573-589.
- [36] Spira D, Wecker M, Spira SM, *et al*. Does volume perfusion computed tomography enable differentiation of metastatic and non-metastatic mediastinal lymph nodes in lung cancer

patients? A feasibility study. *Cancer Imaging*, 2013, 13(3):323-331.

综 述

放射组学对鉴别纵隔淋巴结良恶性的研究进展

2003 年 Baumann 等^[1]首次提出了放射基因组学 (radiogenomics) 的概念, 其主要研究肿瘤组织及瘤周正常组织对放射治疗的敏感性, 及其同遗传基因的关系, 并未针对影像学表型的异质性与基因表达的差异性进行相关研究。2007 年 Segal 等^[2]采用 28 个影像学特征, 成功对 116 个基因模块包含的 6732 个差异表达的肿瘤基因进行编码, 重建出 78% 的肿瘤基因, 并揭示出与细胞的增殖、肝细胞生成和患者预后有关的基因表达的信息。文中虽未提及放射基因组学的概念, 但实则是放射基因组学研究的核心, 并已具备放射组学的雏形。2012 年, 荷兰学者 Lambin 等^[3]正式提出了放射组学 (radiomics) 的概念, 即从数字医学图像中高通量 (high throughput) 地提取大量定量的影像特征, 并运用多种自动化的数据特征技术将感兴趣区域 (region of interest, ROI) 内的影像资料转化为高维度的、可发掘的空间数据。同年 Kumar 等^[4]发表文章, 将放射组学的定义进一步扩展为: 一种从 CT、MRI 或 PET 等医学影像图像中高通量地提取大量高级、定量的影像学特征, 并对其进行分析的方法。放射组学产生于大数据的背景下, 因其优于传统研究手段, 迅速得到了广大研究人员的青睐。放射组学是大数据时代精准影像医学的重要组成部分, 已在肿瘤的诊断、鉴别诊断、疗效评估、患者预后及生存分析等领域取得显著的进展^[5-20]。

一、放射组学在肿瘤方面的研究进展

肿瘤一直是医学领域研究的重点, 放射组学在肿瘤领域亦展开了广泛的研究。有研究^[21]表明利用放射组学可对四肢软组织肿块的良恶性进行判别。Zhang^[22]等人利用放射组学对非小细胞肺癌的预后进行了研究。一项研究^[23]表明利用放射组学算法可以改善术前对星形细胞瘤的异柠檬酸脱氢酶基因型的预测。一项基于多参数 MRI 的研究^[24]表明应用放射组学可以对前列腺癌进行分级。淋巴结转移是肿瘤最常见的转移方式之一, 且是影响治疗方案选择及患者预后的一个重要因素。比如, 患者纵隔淋巴结转移的有无, 可能直接影响临床医生手术时是否进行淋巴结清扫, 甚至是选择根治性疗法还是选择姑息疗法。随着放射组学研究的大

量展开, Huang 等人^[25]利用结直肠恶性肿瘤原发灶的放射组学特征来间接预测是否存在淋巴结转移取得了良好的结果,使得放射组学在预测淋巴结转移方面的价值得到了广泛的认可。2017 年的一项研究^[26]表明,可以利用甲状腺乳头状癌原发病灶超声图像的放射组学特征对是否存在淋巴结转移进行预测。有研究^[27]证实利用膀胱癌原发灶 CT 图像的放射组学特征可以预测是否发生淋巴结转移。一项研究^[28]得出可以利用 MRI 的 T2 脂肪抑制序列和 DWI 序列的放射组学特征预测乳腺癌的前哨淋巴结转移。CT 图像的放射组学特征对胃癌的淋巴结转移的预测价值已经被 Jiang 等人^[29]所证实。上述研究均为利用恶性肿瘤原发灶的放射组学特征对是否发生淋巴结转移进行预测。

二、传统影像诊断方法在鉴别纵隔淋巴结良恶性方面的研究进展

已有大量关于其它部位的淋巴结转移的研究,然而对于纵隔淋巴结转移的研究数量较少。纵隔淋巴结是肺癌、食管癌等恶性肿瘤非常常见的转移部位之一,纵隔解剖复杂,毗邻重要器官,纵隔淋巴结转移瘤常呈多灶性,且病变位置隐匿,限制了手术及放疗等手段的使用,而转移瘤侵犯食管、气管、主动脉、肺动脉、上腔静脉、喉返神经等又会严重影响患者的生活质量和生存期。因此术前明确恶性肿瘤患者纵隔淋巴结转移分期情况对治疗方案的选择及患者预后起着至关重要的作用。目前穿刺活检被视为进行纵隔淋巴结良恶性鉴别的有效方法^[30]。然而穿刺活检作为一种侵入性的检查手段,亦有其局限性,比如其可能产生严重的并发症、对医生的专业性有较高的要求以及经济成本较高。因此,为尽量减少确定纵隔淋巴结良恶性所需的侵入性手术次数,从而减少与侵入性手术相关的并发症,找到一种对纵隔淋巴结良恶性的鉴别有着良好效果、非侵入性的、客观的诊断方法来辅助临床决策,就显得尤为重要。

非侵入性的影像成像方法,比如 MR、CT 等,是对肿瘤患者进行术前评估的一种非常有效的方式。前期研究^[31]表明可以以 PET/CT 的密度和最大标准化摄取值(SUV)为特征对非小细胞肺癌的纵隔淋巴结转移进行预测。Pahk 等人^[32]利用 PET/CT 所表现出的肿瘤代谢的异质性对临床怀疑为 N2 期的非小细胞肺癌是否发生纵隔淋巴结转移进行预测。既往研究^[33]得出利用 CT 可以鉴别恶性肿瘤转移和煤矸肺导致的纵隔淋巴结增大。一项研究^[34]表明(18)F-FDG PET 在对肺鳞癌或腺癌的短径小于 15mm 的纵隔淋巴结转移瘤进行判断是效果欠佳,在结合 CT 定位考虑

到钙化等高衰减因素后,判断效能得到了提高。有学者对宝石能谱 CT 和传统 CT 对肺癌纵隔淋巴结转移的预测价值进行了比较,研究证明宝石能谱 CT 的定量参数的判断效能优于传统 CT 征像^[35]。

三、放射组学在鉴别纵隔淋巴结良恶性方面的研究进展

传统的影像诊断一般需要依赖诊断医师的主观判断和经验。有研究^[36]表明使用传统的 CT 诊断方法对纵隔淋巴结良恶性进行鉴别效果欠佳。然而 CT 图像内除了容易得到的、人眼可视的特征外,还包含很多隐藏的、非人眼可视的特征,而这部分特征与肿瘤的代谢、分期及生存率相关^[37],应用放射组学则可以挖掘出这部分隐藏的信息。

为找出一种优于传统影像诊断的、非侵入性的、客观的对纵隔淋巴结良恶性进行鉴别的方法,多名学者纷纷探索利用放射组学的方法对纵隔淋巴结良恶性进行鉴别的可行性。一项研究^[38]表明基于伴有肺癌病灶的纵隔淋巴结的 PET/CT 图像纹理特征及多分辨率直方图的支持向量机分类器可以对纵隔淋巴结的分期进行判别。有研究^[39]显示通过对存在肺内肿瘤患者的纵隔淋巴结的纹理特征进行分析,可较准确的对纵隔淋巴结分期进行预测。利用肺癌患者纵隔淋巴结的 CT 纹理特征和形状分析对纵隔淋巴结分期的预测效能已经被一项研究^[40]所证实。一项研究^[41]利用怀疑患有肺癌患者的纵隔淋巴结的 CT 纹理特征来预测纵隔淋巴结的良恶性。Shin S Y 等人^[42]的研究证实针对伴或不伴肺内肿瘤患者的纵隔淋巴结的组学特征进行提取,从而建立分期模型,可对纵隔淋巴结的分期进行预测。

四、总结与展望

综上所述,关于利用放射组学方法对纵隔淋巴结良恶性进行鉴别的研究已大量展开,并取得了一定的研究成果。然而,在临床工作中有很多有潜在诊断价值的传统 CT 征象(如肺内是否伴有肿块,是否有胸水,是否有心包积液,是否有冠脉钙化等)及非常容易获得的人口学资料。若加入这些有潜在诊断价值的传统 CT 征象及人口学资料,是否能进一步优化根据纵隔淋巴结放射组学特征所构建的分类模型的性能,这一问题尚无明确的解答。在未来的研究中,我们期望能够对加入传统 CT 征象及人口学资料后是否能进一步优化分类模型的性能这一问题进行探索。以期能够更好的辅助临床决策并改善患者预后。

参考文献

- [1] Baumann M, Hölscher T, Begg AC Towards genetic prediction of radiation responses: ESTRO's GENEPI project. *Radiotherapy and Oncology*, 2003, 69(2):121-125.
- [2] Segal E, Sirlin CB, Ooi C, *et al.* Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nature biotechnology*, 2007, 25(6):675.
- [3] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, *et al.* Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European journal of cancer*, 2012, 48(4):441-446.
- [4] Kumar V, Gu Y, Basu S, *et al.* Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic resonance imaging*, 2012, 30(9):1234-1248.
- [5] Huang YQ, Liang CH, He L, *et al.* Development and Validation of a Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18):2157-2164.
- [6] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, *et al.* Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. 2017.
- [7] Song J, Shi J, Dong D, *et al.* A New Approach to Predict Progression-free Survival in Stage IV EGFR-mutant NSCLC Patients with EGFR-TKI Therapy. 2018:clincanres.2507.2017.
- [8] Li H, Zhu Y, Burnside ES, *et al.* MR Imaging Radiomics Signatures for Predicting the Risk of Breast Cancer Recurrence as Given by Research Versions of MammaPrint, Oncotype DX, and PAM50 Gene Assays. 2017:152110.
- [9] Wilson R, Devaraj A Radiomics of pulmonary nodules and lung cancer. *Translational lung cancer research*, 2017, 6(1):86-91.
- [10] Zhang Y, Oikonomou A, Wong A, *et al.* Radiomics-based Prognosis Analysis for Non-Small Cell Lung Cancer. *Sci Rep*, 2017, 7:46349.
- [11] Cozzi L, Dinapoli N, Fogliata A, *et al.* Radiomics based analysis to predict local control and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with volumetric modulated arc therapy. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):829.
- [12] Constanzo J, Wei L, Tseng HH, *et al.* Radiomics in precision medicine for lung cancer. *Translational lung cancer research*, 2017, 6(6):635-647.
- [13] Chaddad A, Desrosiers C, Toews M, *et al.* Predicting survival time of lung cancer patients using radiomic analysis. *Oncotarget*, 2017, 8(61):104393-104407.
- [14] Tong Y, Udupa JK, Wang C, *et al.* Radiomics-guided therapy for bladder cancer: Using an optimal biomarker approach to determine extent of bladder cancer invasion from t2-weighted magnetic resonance images. *Advances in radiation oncology*, 2018, 3(3):331-338.
- [15] Zhuo EH, Zhang WJ, Li HJ, *et al.* Correction to: Radiomics on multi-modalities MR sequences can subtype patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC) into distinct survival subgroups. *Eur Radiol*, 2019, 29(7):3957.
- [16] Shi L, Zhang Y, Nie K, *et al.* Machine learning for prediction of chemoradiation therapy response in rectal cancer using pre-treatment and mid-radiation multi-parametric MRI. *Magn Reson Imaging*, 2019, 61:33-40.
- [17] Shayesteh SP, Alikhassi A, Fard Esfahani A, *et al.* Neo-adjuvant chemoradiotherapy response prediction using MRI based ensemble learning method in rectal cancer patients. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*, 2019,

- 62:111-119.
- [18] Zhu Y, Man C, Gong L, *et al.* A deep learning radiomics model for preoperative grading in meningioma. *Eur J Radiol*, 2019, 116:128-134.
- [19] Luo T, Xu K, Zhang Z, *et al.* Radiomic features from computed tomography to differentiate invasive pulmonary adenocarcinomas from non-invasive pulmonary adenocarcinomas appearing as part-solid ground-glass nodules. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*, 2019, 31(2):329-338.
- [20] Bashir U, Kawa B, Siddique M, *et al.* Non-invasive classification of non-small cell lung cancer: a comparison between random forest models utilising radiomic and semantic features. *Br J Radiol*, 2019, 92(1099):20190159.
- [21] Wang H, Nie P, Wang Y, *et al.* Radiomics nomogram for differentiating between benign and malignant soft - tissue masses of the extremities. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2019.
- [22] Zhang Y, Oikonomou A, Wong A, *et al.* Radiomics-based prognosis analysis for non-small cell lung cancer. *Scientific reports*, 2017, 7:46349.
- [23] Tan Y, Zhang S-t, Wei J-w, *et al.* A radiomics nomogram may improve the prediction of IDH genotype for astrocytoma before surgery. *European radiology*, 2019, 29(7):3325-3337.
- [24] Min X, Li M, Dong D, *et al.* Multi-parametric MRI-based radiomics signature for discriminating between clinically significant and insignificant prostate cancer: cross-validation of a machine learning method. *European Journal of Radiology*, 2019.
- [25] Huang Y-q, Liang C-h, He L, *et al.* Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer. 2016.
- [26] Kim S-Y, Lee E, Nam SJ, *et al.* Ultrasound texture analysis: Association with lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma. *PloS one*, 2017, 12(4):e0176103.
- [27] Wu S, Zheng J, Li Y, *et al.* A radiomics nomogram for the preoperative prediction of lymph node metastasis in bladder cancer. *Clinical Cancer Research*, 2017, 23(22):6904-6911.
- [28] Dong Y, Feng Q, Yang W, *et al.* Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on radiomics of T2-weighted fat-suppression and diffusion-weighted MRI. *European radiology*, 2018, 28(2):582-591.
- [29] Jiang Y, Wang W, Chen C, *et al.* Radiomics Signature on Computed Tomography Imaging: Association With Lymph Node Metastasis in Patients With Gastric Cancer. *Frontiers in oncology*, 2019, 9:340.
- [30] Harders SW, Madsen HH, Hjorthaug K, *et al.* Mediastinal staging in non-small-cell lung carcinoma: computed tomography versus F-18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and computed tomography. *Cancer Imaging*, 2014, 14(1):23.
- [31] Shao T, Yu L, Li Y, *et al.* Density and SUV ratios from PET/CT in the detection of mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *Zhongguo fei ai za zhi= Chinese journal of lung cancer*, 2015, 18(3):155-160.
- [32] Pakh K, Chung JH, Yi E, *et al.* Metabolic tumor heterogeneity analysis by F-18 FDG PET/CT predicts mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer patients with clinically suspected N2. *European journal of radiology*, 2018, 106:145-149.
- [33] Kirchner J, Broll M, Müller P, *et al.* CT differentiation of enlarged mediastinal lymph node due to anthracosis from metastatic lymphadenopathy: a comparative study proven by endobronchial US-guided transbronchial needle aspiration. *Diagnostic and Interventional*

- Radiology, 2015, 21(2):128.
- [34] Lu P, Sun Y, Sun Y, *et al.* The role of 18F-FDG PET/CT for evaluation of metastatic mediastinal lymph nodes in patients with lung squamous-cell carcinoma or adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 2014, 85(1):53-58.
 - [35] Yang F, Dong J, Yan X, *et al.* GSI Quantitative Parameters: Preoperative Diagnosis of Metastasis Lymph Nodes in Lung Cancer. *Zhongguo fei ai za zhi= Chinese journal of lung cancer*, 2016, 19(11):738-745.
 - [36] Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, *et al.* Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, 143(5):e211S-e250S.
 - [37] Skogen K, Ganeshan B, Good C, *et al.* Measurements of heterogeneity in gliomas on computed tomography relationship to tumour grade. *Journal of neuro-oncology*, 2013, 111(2):213-219.
 - [38] Gao X, Chu C, Li Y, *et al.* The method and efficacy of support vector machine classifiers based on texture features and multi-resolution histogram from 18F-FDG PET-CT images for the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *European journal of radiology*, 2015, 84(2):312-317.
 - [39] Pham TD, Watanabe Y, Higuchi M, *et al.* Texture analysis and synthesis of malignant and benign mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer on computed tomography. *Scientific reports*, 2017, 7:43209.
 - [40] Bayanati H, Thornhill RE, Souza CA, *et al.* Quantitative CT texture and shape analysis: can it differentiate benign and malignant mediastinal lymph nodes in patients with primary lung cancer? *European radiology*, 2015, 25(2):480-487.
 - [41] Andersen MB, Harders SW, Ganeshan B, *et al.* CT texture analysis can help differentiate between malignant and benign lymph nodes in the mediastinum in patients suspected for lung cancer. *Acta radiologica*, 2016, 57(6):669-676.
 - [42] Shin SY, Hong IK, Jo YS Quantitative computed tomography texture analysis: can it improve diagnostic accuracy to differentiate malignant lymph nodes? *Cancer Imaging*, 2019, 19(1):25.

攻读学位期间取得的研究成果

一、发表论文

1. **Dong M**, Hou G, Li S, Li N, Zhang L, Xu K^{*}: Preoperatively Estimating the Malignant Potential of Mediastinal Lymph Nodes: A Pilot Study Toward Establishing a Robust Radiomics Model Based on Contrast-Enhanced CT Imaging. *Front Oncol* 2020, 10:558428. [IF = 4.8]
2. **Dong M[#]**, Xia L[#], Lu M, Li C, Xu K^{*}, Zhang L^{*}: A failed top-down control from the prefrontal cortex to the amygdala in generalized anxiety disorder: Evidence from resting-state fMRI with Granger causality analysis. *Neurosci Lett* 2019, 707:134314. [IF = 2.3]
3. Li C[#], **Dong M[#]**, Womer FY, Han S, Yin Y, Jiang X, Wei Y, Duan J, Feng R, Zhang L et al: Transdiagnostic time-varying dysconnectivity across major psychiatric disorders. *Hum Brain Mapp* 2020. [IF = 4.4]

二、获得奖项

1. 2021 年省级、校级优秀毕业生
2. 2020 年市级、校级优秀研究生
3. 《2020 世界智能医学大会阿尔茨海默病分类挑战赛》 三等奖

致 谢

时光荏苒，若如白驹过隙。三年的硕士生活转瞬即逝。回首这三年的学习生涯，心中颇多感慨，有不舍，有感动，但最想要表达的是感谢！

首先我要深深的感谢我敬爱的恩师徐克教授！三年间，从徐克老师身上我不仅学习到了严谨求实的科研作风、积极敏锐的科研精神、精益求精的工作态度，更重要的是我从徐克老师的身上学到了做人的道理和原则。徐克老师海纳百川的胸怀、渊博的学识、做事认真负责的态度、对学生的包容与理解、细心的指导、无私的关怀与照顾，这一切无时无刻不在影响着我、感动着我。做事做人要“靠谱”，以照顾学生为己任，宁愿损害自己的利益，也要完成自己的承诺等等数不清的优秀品质已经深深写入了徐克老师的人生信条。很幸运能够成为徐克老师的学生，在徐克老师身上学习到的一切都将是我未来的人生道路上最宝贵的财富。借此机会我要衷心的感谢徐克教授的说一声感谢，感谢老师这三年中对我的指导和帮助！

衷心的感谢张立娜教授！硕士三年期间，在科研工作中，张立娜老师给予我细致耐心的指导，提出了很多宝贵的意见与建议。张立娜老师细致严谨的治学态度，兢兢业业的工作作风一直都是我学习和工作中的榜样。同时，张立娜老师还经常在生活中给予学生关心和帮助，常常把好东西拿出来与学生共同分享。入学初期，是您细致的关怀与帮助，令我在陌生的环境下感受到温暖，帮我快速融入了全新的环境。

感谢李松柏教授、范国光教授、李佩玲教授、邵海波教授、刘屹教授、戚勋教授、周宝森教授、侯刚教授在开题及中期审查过程中为我提出的宝贵意见。

感谢科研秘书王慈老师在研究生培养过程中认真负责的辛苦工作。

感谢曹际斌老师、朱婧怡老师在数据收集过程中给予我的指导和帮助。

感谢吴启润师兄、王鹏师兄在科研工作和生活中对我无私的帮助。

感谢杜思瑶老师、高斯老师给予我的帮助与指导。

感谢郭梁存师妹、赵睿萌师妹、刘沙沙师妹以及所有的师兄师姐师弟师妹，感谢你们在此期间给与我的所有的陪伴与帮助。

感谢 GE 公司的郭妍老师在科研工作中对我的指导和帮助。

感谢我的父母和我的爱人黎超多年来对我的毫无保留的关爱、理解与支持。是你们的陪伴给了我面对挫折的力量的勇气。

个人简历

姓名：董梦实

性别：女

民族：汉族

学习经历：

2018.08-2021.06 中国医科大学 影像医学与核医学 硕士研究生

2009.09-2014.06 湖南中医药大学 医学影像学 本科

工作经历：

2014.07-2017.07 广东省第二人民医院 放射科住院医师规范化培训