

• 临床研究与应用 •

基于新辅助化疗前 CT 影像组学的列线图预测进展期胃腺癌远期疗效*

郑华龙^① 沈莉莉^① 郑巧灵^② 陈起跃^① 陆俊^① 丁方回^③ 郑朝辉^① 黄昌明^①

摘要 目的: 开发和验证一种新型列线图模型预测进展期胃腺癌患者远期预后。方法: 回顾性分析 2010 年 1 月至 2018 年 12 月在福建医科大学附属协和医院 132 例及青海大学附属医院 45 例接受新辅助化疗后行根治性切除术的胃腺癌患者临床资料。基于新辅助化疗前 CT 影像组学评分 (CT-RS) 构建列线图模型 (RS-CN), 并通过 ROC 曲线下面积 (AUC), Time-ROC 曲线, C-index 评估 RS-CN 的预测能力。结果: 训练队列中, RS-CN 预测胃腺癌患者总体生存率的 C-Index 为 0.72, AUC 显著优于 TRG 分级 ($P=0.019$), 且与 ypTNM 分期相当 ($P=0.786$)。Time-ROC 曲线显示在各个时间段 RS-CN 预测总体生存能力始终优于 TRG 分级及 ypTNM 分期。外部验证队列中得到相同的结果。进一步分析, 低风险组 (RS-CN ≤ 288.4) 患者 3 年总生存 (overall survival, OS) 及无病生存 (disease-free survival, DFS) 均显著优于高风险组 (RS-CN ≥ 288.4), 但高风险组进行术后辅助化疗 3 年 DFS 显著提高 ($P<0.05$), 3 年 OS ($P=0.099$) 未见明显提高。结论: 相较于传统 ypTNM 分期, 本研究提出的 RS-CN 模型可在预测远期预后的同时识别新辅助和术后化疗中获益的患者, 为个体化治疗的决策制定提供指导作用。

关键词 进展期胃癌 CT 影像组学 新辅助化疗 预后

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20220831

Computed tomography radiomics-based nomogram before neoadjuvant chemotherapy predicts long-term efficacy in advanced gastric cancer

Hualong Zheng¹, Lili Shen¹, Qiaoling Zheng², Qiyue Chen¹, Jun Lu¹, Fanghui Ding³, Chaohui Zheng¹, Changming Huang¹

Correspondence to: Huang Changming; E-mail: hcmlr2002@163.com

¹Department of Gastric Surgery, ²Department of Pathology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China; ³Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810012, China

This work was supported by Construction of "Double High" Funding Project in Medical Care in Fujian Province (Minwei Medical Administration [2021] No. 76)

Abstract **Objective:** Development and validation of a novel nomogram model to predict the long-term prognosis of patients with advanced gastric cancer. **Methods:** We conducted a retrospective analysis of clinical and follow-up data taken from patients at Fujian Medical University Union Hospital (132 cases) and the Affiliated Hospital of Qinghai University (45 cases) who underwent NAC followed by radical gastrectomy from January 2010 to December 2018. A radiomic signatures clinical nomogram (RS-CN) was established based on CT-RS. The prediction performance of the RS-CN was evaluated using the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC values), time-dependent ROC, and C-index. **Results:** In the training cohort, RS-CN yielded good predictive performance for OS in AGC patients as evaluated using C-Index (0.72); the AUC of RS-CN was significantly better than that of TRG classification ($P=0.019$) and was comparative to ypTNM stage ($P=0.786$). The validation cohort yielded similar outcomes. In both the training and validation cohorts, time-dependent ROC curves showed that RS-CN consistently outperformed TRG classification and ypTNM stage. The 3-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of patients in the low-risk group (RS-CN score ≤ 288.4) was significantly better than that of patients in the high-risk group (RS-CN score > 288.4). Adjuvant chemotherapy (AC) significantly improved 3-year DFS in only the high-risk group (both $P<0.05$) but did not cause significant differences in 3-year OS ($P=0.099$). **Conclusions:** Compared with traditional ypTNM staging, our study developed nomogram based on CT-RS before NAC can help identify patients who may benefit from NAC and AC, providing a guide to facilitate precise NAC for AGC.

Keywords: advanced gastric cancer (AGC), computed tomography radiomics, neoadjuvant chemotherapy, prognosis

根据 2020 年全球肿瘤学数据显示, 胃腺癌在全部癌症发病率居第 5 位, 死亡率居第 4 位^[1]。胃腺癌症状不典型, 大部分患者发现时已属晚期, 虽然 D2 根治性切除术是局部进展期胃腺癌公认的标准治疗手段,

但仍存在术后复发率高的问题^[2]。多项研究表明, 新辅助化疗由于术前化疗耐受性强, 可消灭微转移, 使很多术前无法行根治性切除的患者获得根治性切除机会^[3], 且能判断化疗方案的疗效以指导术后化疗, 从而改善

作者单位: ①福建医科大学附属协和医院胃外科(福州市350001); ②病理科; ③青海大学附属医院胃肠外科

*本文课题受福建省医疗“创双高”建设经费项目(闽卫医政[2021]76号)资助

通信作者: 黄昌明 hcmlr2002@163.com

局部进展期胃癌患者的远期生存^[4-6], 鉴于新辅助化疗的优势, 其被全球众多国家纳入胃癌多模式治疗的标准治疗方式, 美国国立综合癌症网络(NCCN)指南(2022 年 V2 版)推荐进展期胃癌均应行新辅助化疗^[7-8]。然而, 目前尚缺乏有效的工具在新辅助化疗前筛选从新辅助化疗中获益的局部进展期胃癌患者。第 8 版美国癌症联合委员会(AJCC)ypTNM 分期系统虽然使用简便, 但是其为术后指标, 且不可避免的假定了相同分期内患者的同质性, 对远期预后的预测具有一致性, 缺少个体化。近年来, 新辅助治疗后肿瘤消退效应(TRG 分级)的提出, 增加对新辅助化疗后局部进展期胃癌患者预后生存的评估作用, 然而其忽略了淋巴结状态, 且预测效能低。因此在目前现有分期系统以外, 需要找寻更好的个体化预测指标, 以期精准筛选术后化疗获益人群。

影像组学是一门新兴技术, 利用计算机领域的机器学习结合 CT 影像, 将标准医疗图像转换为更精准的肿瘤图像特征挖掘^[9-10]。鉴于其使用简便、高准度的肿瘤特征筛选及实现个体化抓取特征, 有研究表明影像组学可作为一种客观和定量的成像描述来预测肿瘤预后生存的生物标记物^[11]。近年来基于影像组学并结合临床危险因子的列线图评分模型已被广泛用于对肿瘤患者的预后预测^[12-13]。然而, 基于化疗前的影像组学特征预测进展期胃癌患者在新辅助治疗及术后续贯化疗获益的作用, 仍鲜有报道。本研究旨在基于新辅助治疗前 CT 影像组学建立列线图, 帮助筛选局部进展期胃癌新辅助化疗以及术后续贯化疗获益人群。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2010 年 1 月至 2018 年 12 月福建医科大学附属协和医院与青海大学附属第一医院, 新辅助化疗后行根治性切除术的 219 例局部进展期胃癌患者的临床病理资料。纳入标准: 1) 胃镜病理及 CT 影像证实为进展期胃癌的患者; 2) 接受新辅助化疗; 3) 施行胃癌根治性 D2 淋巴结清扫术。排除标准: 1) 残胃癌; 2) 合并其他部位肿瘤; 3) 术中发现远处转移; 4) 术前接受放射治疗; 5) 新辅助前后 CT 影像资料缺失。按照上述标准, 纳入 177 例患者, 其中福建医科大学附属协和医院 132 例(训练队列), 青海大学附属第一医院 45 例(外部验证队列)。所有患者均签署知情同意书, 本研究通过医院伦理委员会的批准(批号: 2023KY031)。

1.2 方法

1.2.1 模型建立与评价 分析门静脉期的 CT 图像, 选取最具代表性的二维切片, 即 x 轴向最大的肿瘤切片。使用 3D Slicer(版本 4.10.2; <http://www.slicer.org>)分割感兴趣区域(ROI), 由 2 位高年资放射科医生(放射科医生对临床和组织病理学等相关资料均不知情)

对 ROI 进行勾画。特征提取和图像预处理使用开源 Pyradiomics 包(版本 2.12; <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/2.1.2/>)。将图像重采样至 1×1×1 mm 的体素大小, 以标准化体素间距。

本研究共计算患者 CT 图像的 851 个定量特征。图像特征包括 18 个一阶统计量, 87 个纹理特征, 744 个小波分解。同时随机抽取 25 例患者探索每个特征的稳定性, 2 位医生分别独立进行分割以评估 inter-reader 的可重复性。本研究类内相关系数(ICC)为 0.804(ICC>0.75), 即特征稳定系数较好^[14]。训练队列和测试队列提取的特征值用 Z-score 进行标准化。通过 Lasso 逻辑回归算法^[15], 10 倍交叉验证进行惩罚参数调整, 从训练队列中确定非零系数的总生存(overall survival, OS)相关特征。从 ROC 曲线下面积(AUC)最大化模型中最终确定 3 个非零系数特征。(CT-RS=0.8158088*originalshapeSurfaceArea+0.4530431*waveletHLLglrlmShortRunLowGrayLevelEmphasis+0.1796*wavelet-LLHglrlmShortRunEmphasis)。

根据 X-tile 软件确定 CT-RS 的截取值, 将患者分为高、中、低 CT-RS 组。影像组学评分结合基于单因素、多因素 Cox 回归分析筛选的新辅助化疗前临床独立影响指标构建列线图评分模型(RS-CN)。使用 AUC、Time-ROC 曲线评价模型预测性能, 通过决策曲线分析在相对的阈值概率下的净效益来确定 RS-CN 的临床有效性。

1.2.2 围手术期化疗 围手术期化疗: 本研究中所有患者均至少完成 2 个周期以氟尿嘧啶为基础的新辅助化疗, 围手术期化疗的方案和剂量由各机构肿瘤学专家规划, 并根据药物毒性作用或肿瘤反应进行调整。新辅助化疗方案包括训练队列铂类方案 79 例, 紫杉醇类 41 例以及其他类包含免疫靶向治疗 12 例; 验证队列铂类方案 45 例。术后常规推荐接受辅助化疗。手术在新辅助化疗完成 3 周后进行, 根据第 4 版日本《胃癌治疗指南》选择胃切除范围并进行胃周围淋巴结的清扫。每个切除的标本均经过高年资的病理科学家进行大体切片和组织学检查。

1.2.3 随访 随访内容包括体格检查及实验室检查(包括血常规、生化全套等)细化。术后随访 3 年, 分别在术后 3、6 和 12 个月进行 1 次随访, 往后每 6 个月 1 次随访直至终点事件出现, 至少随访期满 36 个月。随访截至 2022 年 1 月。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0、X-Tile 和 R 软件(4.2.0 版本)进行统计学分析。分类变量以例(%)表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行比较; 符合正态分布的连续变量采用($\bar{x} \pm s$)表示, 采用配对 t 检验进行比较。Kaplan-Meier 生存曲线分析比较 OS 率及无病生存(disease-free survival, DFS)率, 单多因素 Cox 回归分析确定总

体生存相关独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料的比较

训练队列共纳入 132 例患者, 外部验证队列共纳入 45 例患者。训练队列患者平均年龄偏大为 60 岁, 训练队列患者平均年龄 53 岁。两组在性别、BMI、肿瘤大小、肿瘤位置、Lauren 分型、新辅助化疗前临床 T 分期、术后病理 N 分期及术后化疗均无显著性差异 ($P>0.05$, 表 1)。

2.2 列线图评分预测模型构建及性能评价

单因素、多因素 COX 回归分析显示: CT-RS、肿

瘤 Lauren 分型、cT、cN 及新辅助前 CEA 值为 OS 独立相关因素(表 2)。基于 CT-RS 结合 OS 独立相关因素构建 RS-CN 模型预测训练队列患者术后的 1、3、5 年 OS(图 1A)。RS-CN 在新辅助化疗前预测进展期胃腺癌患者新辅助化疗后行根治性切除术的远期生存的能力显著优于 TRG 分级(C-Index: 0.72 vs. 0.58, $P<0.05$), 和 ypTNM 相当(C-Index: 0.72 vs. 0.64, $P>0.05$)。通过 Bootstrap 抽样扩增样本量法进行内部验证, 即将训练队列患者通过 Bootstrap 抽样 1 000 次得到新的样本^[16], 本研究采用 3 年 OS 率的一致性曲线评价模型一致性, 计算 C-index=0.72(图 1B)。外部验证队列亦得到相同的结果。

表1 训练组和验证组患者的临床基线资料比较

临床参数	训练队列($n=132$)	验证队列($n=45$)	P
性别			0.707
男	99(75.0)	35(77.8)	
女	33(25.0)	10(22.2)	
ECOG(分)			0.010
0	90 (68.2)	21(46.7)	
1/2	42(31.8)	24(53.3)	
肿瘤直径(mm)			0.203
≥50	49(37.1)	12(26.7)	
<50	83(62.9)	33(73.3)	
肿瘤位置			0.082
上部	56(42.4)	16(35.6)	
非上部	76(57.6)	29(64.4)	
Lauren分型			0.393
肠型	52(39.4)	13(28.9)	
混合型	26(19.7)	12(26.7)	
弥漫型	54(40.9)	20(44.4)	
新辅助化疗前cT分期(期)			0.887
T2/3	28(21.2)	10(22.2)	
T4	104(78.8)	35(77.8)	
新辅助化疗前cN分期(期)			0.006
N0	30(22.7)	2(4.4)	
N+	102(77.3)	43(95.6)	
新辅助化疗方案			<0.001
紫杉醇类	41(31.1)	0	
铂类	79(59.8)	45(100)	
其他	12(9.1)	0	
新辅助化疗周期数(个)			<0.001
≥3	75(56.8)	40(88.9)	
<3	57(43.2)	5(11.1)	
RECIST 标准			0.003
完全缓解	2(1.5)	2(4.4)	
部分缓解	5(3.8)	2(4.4)	
疾病稳定	57(43.2)	32(71.1)	
完全进展	68(51.5)	9(20.0)	

表1 训练组和验证组患者的临床基线资料比较（续表 1）

临床参数	训练队列(n=132)	验证队列(n=45)	P
ypT分期(期)			<0.001
T0	8(6.1)	3(6.7)	
T1	7(5.3)	9(20.0)	
T2	15(11.4)	1(2.2)	
T3	59(44.7)	4(8.9)	
T4	43(32.6)	28(62.2)	
ypN分期(期)			0.168
N0	43(32.6)	21(46.7)	
N1	21(15.9)	4(8.9)	
N2	32(24.2)	6(13.3)	
N3	36(27.3)	14(31.1)	
术后辅助化疗			0.773
是	109(82.6)	38(84.4)	
否	23(17.4)	7(15.6)	

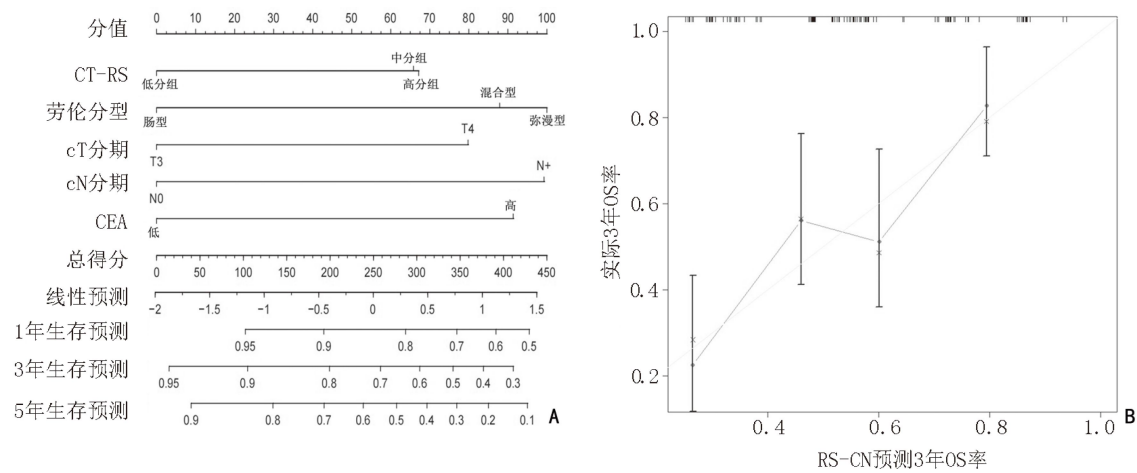
()内单位为%; cTNM和ypTNM根据第8版美国癌症联合会(AJCC)进行分期; ECOG: 体力状况评分

表2 验证队列单因素、多因素 COX 回归分析 OS 相关独立危险因素

变量	单变量		多变量	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
年龄(岁)		0.495		—
≤65	Ref		—	
>65	0.85(0.53 ~ 1.30)			
性别		0.378		—
男	Ref		—	
女	0.78(0.45 ~ 1.35)			
BMI(kg/m ²)		0.826		—
≤25	Ref		—	
>25	0.93(0.46 ~ 1.86)			
ECOG(分)		0.304		—
0	Ref		—	
1	0.775(0.48 ~ 1.26)			
手术失血(mL)		0.249		—
<150	Ref		—	
≥150	1.35(0.811 ~ 2.24)			
淋巴结清扫数目(枚)		0.979		—
<15	Ref		—	
≥15	0.97(0.14 ~ 7.02)			
新辅助化疗周期(个)		0.147		—
<3	Ref		—	
≥3	1.43(0.88 ~ 2.31)			
化疗周期(个)		0.395		—
<3	Ref		—	
≥3	0.81(0.50 ~ 1.31)			
新辅助前CEA(ng/mL)		<0.001		0.007
<11	Ref		Ref	
≥11	2.78(1.67 ~ 4.64)		2.27(1.31 ~ 3.95)	
CT影像组学评分		0.005		0.048
低得分组	Ref		Ref	
中得分组	1.96(1.06 ~ 3.63)		2.87(1.44 ~ 5.71)	
高得分组	2.34(1.36 ~ 4.02)		3.76(1.85 ~ 7.63)	

表2 验证队列单因素、多因素 COX 回归分析 OS 相关独立危险因素 (续表 2)

变量	单变量		多变量	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
肿瘤直径 (mm)		0.089		—
<50	Ref		—	
≥50	1.48(0.94 ~ 2.31)			
肿瘤位置		0.080		—
上部癌	Ref		—	
非上部癌	1.54(0.94 ~ 2.52)			
新辅助化疗前cT分期(期)		0.007		0.050
T2/3	Ref		Ref	
T4	2.78 (1.33 ~ 5.80)		2.84(1.06 ~ 5.32)	
新辅助化疗前cN分期(期)		0.012		0.022
N0	Ref		Ref	
N+	2.37(1.21 ~ 4.63)		2.32(1.12 ~ 4.34)	
Lauren分型		0.035		0.020
肠型	Ref		Ref	
混合型	1.59(0.82 ~ 3.06)		2.00(1.02 ~ 3.94)	
弥漫型	1.79(1.04 ~ 3.07)		2.11(1.22 ~ 3.65)	



A: 列线图模型(RS-CN); B: 内部验证校正曲线

图1 列线图模型预测能力及验证

本研究进一步分析了 RS-CN 模型临床表现能力。RS-CN 的特征工作曲线下面积 AUC(0.78 vs. 0.64, $P<0.02$)显著优于 TRG 分级, 但和传统 ypTNM 分期相当(0.78 vs. 0.79, $P=0.79$)(图 2A)。外部验证队列得到相同结果(RS-CN vs. TRG 分级: 0.74 vs. 0.52, $P=0.005$; RS-CN vs. ypTNM 分期: 0.74 vs. 0.58, $P=0.14$)(图 2B)。Time-ROC 曲线被用于比较各个模型生存危险比的连续性趋势。无论在训练队列还是外部验证队列, 本研究建立的 RS-CN 随着时间推移, 其对新辅助患者术后远期总体生存率的预测始终优于其它评价系统(图 2C, 2D)。同时, 本研究还建立决策曲线更加直观的展示各模型的临床实用性, 无论在训练队列还是外部验证队列, 均显示列线图评分模型较传统的 ypTNM 分期及 TRG 分级在相同的概率阈值上可

以取得更好的临床净获益(图 2E, 2F)。

2.3 Kaplan-Meier 生存曲线分析

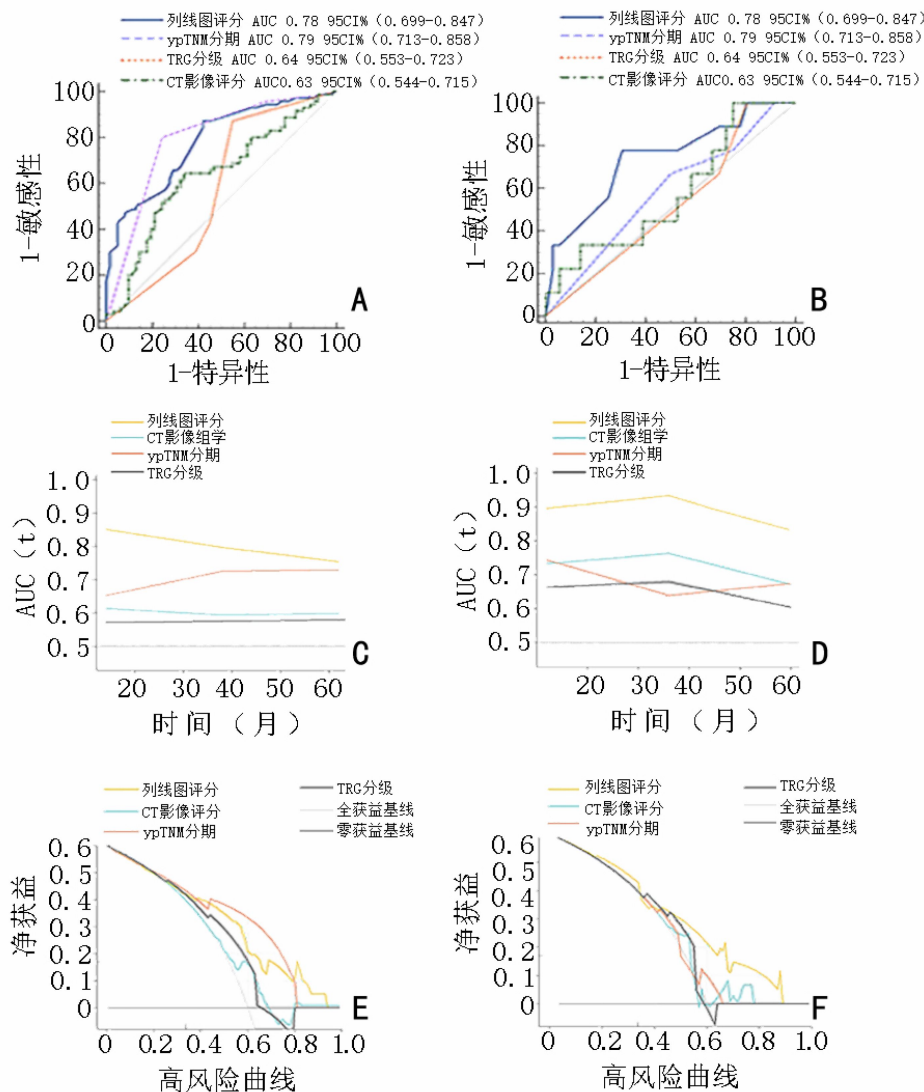
分析 RS-CN 得分与局部进展期胃腺癌患者生存预后的分布关系。通过 X-Tile 软件取得将 RS-CN 得分 288.4 作为观察值, >288.4 分数组为高风险组(43 例), ≤ 288.4 分数组为低风险组(89 例)。观察高、低风险人群在 Kaplan-Meier 生存曲线分析发现, 低风险组患者的 3 年 OS 显著高于高风险组患者(60.7% vs. 18.6%, $P<0.001$), 3 年 DFS 也显著高于高风险患者(65.2% vs. 27.9%, $P<0.001$)。验证队列结果显示低风险组 3 年 OS(100.0% vs. 72.7%, $P<0.008$)及 DFS(100.0% vs. 72.7%, $P<0.008$)显著高于高风险组(图 3)。

本研究还分析了 RS-CN 在 ypTNM 分期中对新辅助化疗后局部进展期胃腺癌患者生存预后的关系。

在 39 例 ypTNM II 期进展期胃癌患者中,低风险组有 32 例 (32/39), 其 3 年 OS (81.3% vs. 42.9%, $P=0.01$) 显著高于高风险组, 3 年 DFS (71.9% vs. 42.9%, $P=0.052$) 与高风险组相当。在 ypTNM III 期中, 低风险组有 38 例 (38/71), 其 3 年 OS (42.4% vs. 18.2%, $P<0.001$) 与 DFS (44.7% vs. 18.2%, $P<0.002$) 均显著高于高风险组 (图 4)。

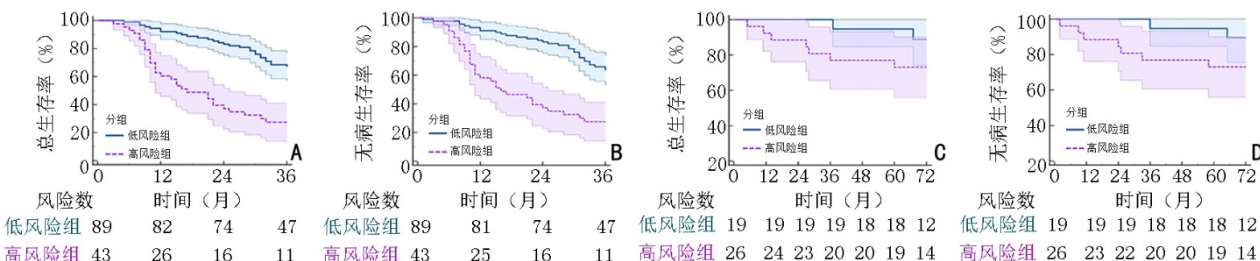
2.4 术后化疗生存获益分层分析

训练队列分析显示, 低风险组患者进行术后化疗的 3 年 OS (71.4% vs. 47.1%, $P=0.09$) 及 3 年 DFS (69.4% vs. 47.1%, $P=0.185$) 较未化疗患者相当。在高风险组患者中, 术后行续贯化疗患者的 3 年 OS 及 3 年 DFS 显著高于未术后化疗患者 (OS: 73.6% vs. 38.5%, $P=0.09$; DFS: 32.4% vs. 0, $P<0.001$) (图 5)。



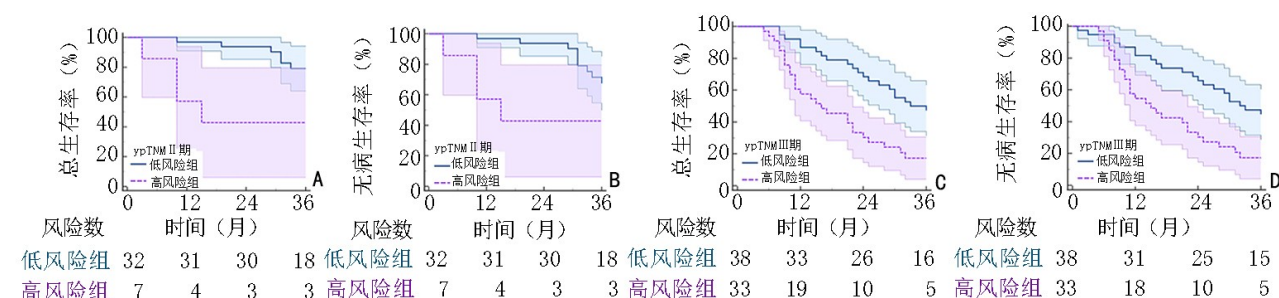
A: 训练队列 AUC 比较; B: 外部验证队列 AUC 比较; C: 训练队列 Time-ROC 曲线; D: 外部验证队列 Time-ROC 曲线; E: 训练队列决策曲线; F: 外部验证队列决策曲线

图2 RS-CN 模型预测能力分析



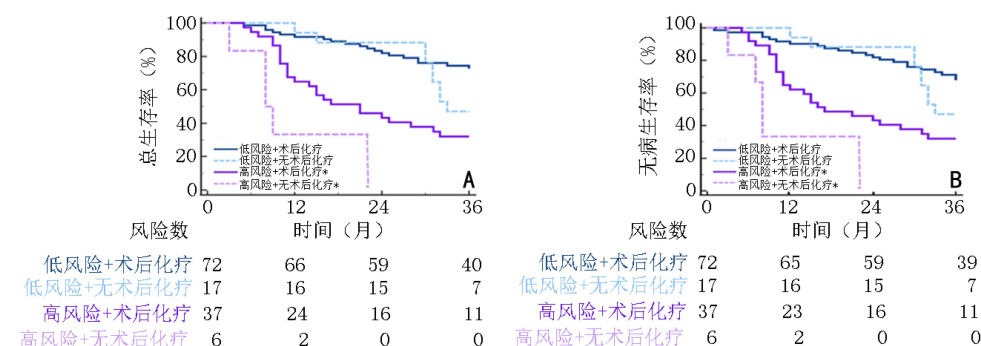
A: 训练队列 3 年总生存曲线; B: 训练队列 3 年无病生存曲线; C: 外部验证队列 3 年总生存曲线; D: 外部验证队列 3 年无病生存曲线

图3 列线图评分 Kaplan-Meier 生存分析



A: ypTNM II 期患者 3 年总生存曲线; B: ypTNM II 期患者 3 年无病生存曲线; C: ypTNM III 期患者 3 年总生存曲线; D: ypTNM III 期患者 3 年无病生存曲线

图 4 根据 ypTNM 分期分析 RS-CN 模型预测预后 Kaplan-Meier 生存曲线



A: 3 年总生存曲线; B: 3 年无病生存曲线; *: $P < 0.05$

图 5 RS-CN 模型预测化疗获益 Kaplan-Meier 生存分析

3 讨论

近年,虽然胃腺癌根治性切除术和术后化疗取得了一定进展,但晚期胃腺癌患者的预后仍较差。有研究表明,新辅助化疗使晚期胃腺癌患者总体生存率显著提高超过 35%^[17-18]。其中 NCCN 指南(2022 年 V2 版)推荐进展期胃腺癌均应行新辅助化疗^[19]。但在新辅助化疗前预测进展期胃腺癌患者获益的研究鲜有报道,因此构建新型模型以在新辅助化疗前预测新辅助化疗反应和预后的研究亟需进行。

多项研究表明,放射组学特征与肿瘤生物学和显微结构密切相关,影像组学纳入的灰度特征与肿瘤异质性相关^[13,20]。异质性较大的肿瘤在增殖、转移和血管生成方面具有更强的侵袭性^[21-22]。目前胃癌领域的影像组学研究均聚焦于阐述放射组学与新辅助化疗预后价值的预测^[7],而在新辅助化疗前预测局部进展期胃腺癌患者总体生存以及筛选术后续贯化疗可能获益人群的研究鲜有报道。

本研究基于 CT-RS 和肿瘤 Lauren 分型、cT、cN、及新辅助前 CEA 值等五个术前临床变量开发并验证的列线图评分模型(RS-CN),在新辅助化疗前就具有较高的预测新辅助后行胃腺癌根治术患者的总体生存的能力,并根据患者的死亡风险进行分层,与评分较低患者相比,评分较高的患者从新辅助化疗中获益少,肿

瘤进展的几率更大,生存预后更差。Sun 等^[23]的一项单中心回顾性研究($n=106$)是利用影像组学建立模型对新辅助化疗患者进行生存分层并预测肿瘤反应,其 AUC 为 0.82,是 OS 的独立危险因素,但例数少,且无外部数据验证评估模型稳定性。Li 等^[24]进行的双中心回顾性研究开发并验证的列线图基于术前临床指标预测新辅助化疗局部进展期胃腺癌患者预后生存, AUC 为 0.74,但该研究未评估 CT 影像组学对新辅助局部进展期胃腺癌患者生存结局的相关性。相较于传统 ypTNM 分期,本研究开发并验证的基于新辅助化疗前影像组学结合临床指标的列线图评分模型(C-index: 0.72, AUC=0.78),在新辅助化疗前即可直接预测患者的可能远期预后,帮助筛选从新辅助化疗中获益的局部进展期胃腺癌患者人群。

本研究结果显示,高风险组患者术后化疗与未化疗人群 3 年 OS、DFS 相当,低风险组不论是否进行术后续贯化疗其 OS 及 DFS 均无显著性差异。鉴于验证队列化疗小样本量,本研究未进行验证队列的亚组 ypTNM 分期分析该模型预测新辅助化疗及术后续贯化疗获益能力。由于低风险组生存预后优于高风险组患者,本研究认为可能是低风险组显示出对化疗方案有更好的肿瘤反应,在新辅助化疗期间出现肿瘤消退,

肿瘤负荷降低,在术后续贯化疗中 3 年生存及复发未见显著提高,而高风险组患者在新辅助化疗中实现生存获益有限,可能需要探讨更多的辅助治疗可能,如免疫治疗、靶向治疗或通过术后续贯化疗,达到消灭微转移以提高 DFS 率。对于术后化疗无法提高生存或延缓疾病进展的患者来说,其不仅要接受额外化疗带来的经济负担,还有化疗相关不良应对身体造成的损害。因此,筛选新辅助行根治性手术患者适合术后化疗人群是胃腺癌治疗个体化时代的需要。

本研究有如下不足:1)影像组学高通量的特点决定其对数据量需求巨大,小样本回顾性分析可能影响研究结果的选择偏倚。2)肿瘤 ROI 勾画缺乏“金标准”,具有一定主观性。本研究为两位高年资的放射科医生分别、独立地勾画肿瘤 ROI,通过 ICC 即医师间可信度分析以评估判断定量特征的稳定性,当 ICC>0.75 时,认为稳定性较好。本研究 ICC 平均值为 0.804,认为通过 ICC 评价解决观察者偏差,可以提高准确性及可重复性。3)经影像组学筛选的影像学标记物缺少生物学验证,有待进一步研究。

综上所述,本研究开发并验证的 RS-CN 模型均是基于新辅助化疗前指标,可以较 TRG 分级在新辅助化疗前更准确地预测新辅助化疗后行根治术局部进展期胃腺癌患者的总体生存,且达到与 ypTNM 相当的预测能力。通过识别新辅助和续贯术后化疗中获益的患者,为临床个体化的新辅助化疗及术后续贯辅助化疗治疗决策的制定提供帮助。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Zhang ZY, Dai ZL, Yin XW, et al. Meta-analysis shows that circulating tumor cells including circulating microRNAs are useful to predict the survival of patients with gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:773.
- [3] Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33):4387-4393.
- [4] Yoshida K, Koda Y, Kochi M, et al. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15):1296-1304.
- [5] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1):11-20.
- [6] Schuhmacher C, Gretschesel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35):5210-5218.
- [7] Tokunaga M, Sato Y, Nakagawa M, et al. Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: current and future perspectives[J]. *Surg Today*, 2020, 50(1):30-37.
- [8] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2):167-192.
- [9] 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.
- [10] Aerts HWJL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:4006.
- [11] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2):563-577.
- [12] Dong D, Fang MJ, Tang L, et al. Deep learning radiomic nomogram can predict the number of lymph node metastasis in locally advanced gastric cancer: an international multicenter study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7):912-920.
- [13] Yu YF, Tan YJ, Xie CM, et al. Development and validation of a pre-operative magnetic resonance imaging radiomics-based signature to predict axillary lymph node metastasis and disease-free survival in patients with early-stage breast cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(12):e2028086.
- [14] Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability[J]. *Psychol Bull*, 1979, 86(2):420-428.
- [15] Ji GW, Zhu FP, Xu Q, et al. Radiomic features at contrast-enhanced CT predict recurrence in early stage hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study[J]. *Radiology*, 2020, 294(3):568-579.
- [16] Henderson AR. The bootstrap: a technique for data-driven statistics. Using computer-intensive analyses to explore experimental data[J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 359(1/2):1-26.
- [17] Grossmann P, Stringfield O, El-Hachem N, et al. Defining the biological basis of radiomic phenotypes in lung cancer[J]. *Elife*, 2017, 6:e23421.
- [18] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(9):1237-1244.
- [19] Aoyama T, Nishikawa K, Fujitani K, et al. Early results of a randomized two-by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of cisplatin/S-1 and docetaxel/cisplatin/S-1 as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8):1876-1881.
- [20] Braman NM, Etesami M, Prasanna P, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1):57.

[21] Wang WT, Yang L, Yang ZX, et al. Assessment of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion kurtosis imaging[J]. *Radiology*, 2018, 286(2):571-580.

[22] Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of pathologic tumor response and nodal status on survival in the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23):2721-2727.

[23] Sun KY, Hu HT, Chen SL, et al. CT-based radiomics scores predict response to neoadjuvant chemotherapy and survival in patients with gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):468.

[24] Li ZY, Xiao QY, Wang YK, et al. A modified ypTNM staging system-development and external validation of a nomogram predicting the overall survival of gastric cancer patients received neoadjuvant chemotherapy[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:2047-2055.

(2022-05-30 收稿)

(编辑: 武斌 校对: 周晓颖)



作者简介

郑华龙 专业方向为胃恶性肿瘤临床与基础研究

E-mail: 291167038@qq.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

致谢审稿专家

《中国肿瘤临床》秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨，以为读者提供高质量的学术内容为己任，邀请肿瘤学学科带头人及优秀学者作为审稿专家对每篇稿件进行把关与指导。在此，《中国肿瘤临床》编辑部全体人员对于承担 2023 年第 50 卷第 7 期文章审稿工作的专家致以诚挚感谢，其公平、客观、准确、详实的审稿意见使文章质量得到了有效提高。专家名单列示如下（按姓氏笔画顺序）：

汤小东	教授	北京大学人民医院
马文娟	副研究员	天津医科大学肿瘤医院
牛晓辉	教授	北京积水潭医院
平凌燕	副主任医师	北京肿瘤医院
叶兆祥	教授	天津医科大学肿瘤医院
冯继锋	教授	南京医科大学附属肿瘤医院
刘爱群	主任医师	广西医科大学附属肿瘤医院
孙夕林	教授	哈尔滨医科大学附属第四医院
邹小农	主任医师	中国医学科学院肿瘤医院
宋丰举	研究员	天津医科大学肿瘤医院
张会来	副教授	天津医科大学肿瘤医院
张明鑫	主任医师	西安医学院第一附属医院
陈卫刚	主任医师	石河子大学医学院第一附属医院
陈 骏	主任医师	浙江省人民医院
陈锦飞	教授	温州医科大学附属第一医院
郝 硕	教授	天津医科大学肿瘤医院
赵贇博	主任医师	北京医院
姜战武	主任医师	保定市第一中心医院
贾平平	副教授	首都医科大学附属北京世纪坛医院
高艳锋	教授	中山大学药学院（深圳）
盛立军	研究员	山东第一医科大学第三附属医院
缪小平	教授	武汉大学公共卫生学院
薛宏伟	副教授	青岛大学医学院附属医院