

· 综述 ·

放射组学在非小细胞肺癌中的应用

王 祥, 李 琼, 范 丽, 蔡佳丽, 彭兆辉, 刘士远

海军军医大学长征医院影像科, 上海 200003

【摘要】 放射组学是近年来医学影像学研究的热点, 它是指从CT、MRI或PET等医学影像图像中的感兴趣区提取定量影像特征, 对这些特征进行筛选、分析, 综合评价肿瘤生物学特性的一种高通量定量分析方法。它以无创性、高重复性及高效性等独特优势促进了肺癌的精准治疗。本文总结了放射组学的基本过程及其面临的挑战, 回顾了有关肺癌的放射组学文献, 从放射组学在肺癌的诊断、治疗及疗效评估等方面进行阐述。

【关键词】 肺癌; 放射组学; 诊断; 治疗

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2017)06-0432-04

The application of radiomics in non-small cell lung cancer WANG Xiang, LI Qiong, FAN Li, CAI Jiali, PENG Zhaohui, LIU Shiyuan (Department of Radiology, Changzheng Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200003, China)

Correspondence to: LIU Shiyuan E-mail: liushiyuan@smmu.edu.cn

【Abstract】 Radiomics is the hotspot in medical imaging research recently, which is known as a high throughput quantitative analysis for comprehensive evaluation of tumor biological characteristics. It filters and analyses the quantitative features extracted from objective regions of CT, MRI or PET. Radiomics develops the precise treatment of lung cancer with unique advantages of non-invasiveness, high repeatability and high efficiency. This paper aimed to elaborate the roles of radiomics in diagnosis, treatment, efficacy evaluation of lung cancer on the basis of reviewing literatures about its application in lung cancer and summarizing its basic processes and the current challenges.

【Key words】 Lung cancer; Radiomics; Diagnosis; Treatment

肺癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 只有早期诊断, 才能够早期治疗, 提高生存率。随着医学影像学的发展, 放射组学在肺癌的早期诊断、治疗方案选择和疗效评价等方面发挥着举足轻重的作用。放射组学是指通过应用大量自动化数据特征提取算法, 将感兴趣区(region of interest, ROI)的影像数据转化为具有可挖掘的特征空间数据^[1-2]。近期的研究报道提示, 放射组学数据与肿瘤的基因特征具有相关性, 可以提供肿瘤生物学特性, 指导肿瘤的精准治疗。

1 放射组学工作原理及面临的挑战

放射组学的工作原理包括图像的获取和分割、图像特征的提取和量化、预测模型的构建及统计学分析。图像的获取是指通过CT、MRI

或PET等成像方式获取的图像文件, 再通过图像分割把病变轮廓逐层勾画出来, 然后将二维ROI进行三维容积重组以生成三维感兴趣容积。现阶段, 不同医疗机构之间针对不同类型疾病的检查尚无指南和共识, 数据采集和重建参数存在差异, ROI勾画及分割算法的多样性均影响分析结果。

特征提取是放射组学的核心步骤, 是指利用高维特征数据定量描述分割后的图像特征。由于非自动分割法及分割算法的多样性, 使定量图像特征存在变异性^[3]。在肺癌中, 减少呼吸运动对图像特征的影响是特征提取的关键^[4]。其次, Oliver等^[5]的一项研究表明, 对于PET和CT图像, 灰度区域大小矩阵图像特征对噪声最敏感。

建立将影像图像特征与临床、病理及基因

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81230030); 国家重大科学研究计划“973课题”(2015CB931803); 青年自然科学基金(国青81401408)。

通信作者: 刘士远 E-mail: liushiyuan@smmu.edu.cn

组信息相结合的预测模型,以解码更多的隐含信息是需要进一步探索的方面。目前,许多预测模型更多关注与疾病和治疗相关的特征提取,没有对模型的稳定性、重复性或临床效果进行标准化评估^[6]。随着医学信息学进程的加快,面对数据管理的挑战^[7],信息处理的标准化建设日益凸显,同时基于预测模型的分析方法也将是放射组学未来的发展方向之一。

2 放射组学用于肺癌诊断及鉴别诊断的价值

近年来,随着低剂量CT的广泛应用,发现了过去难以发现的肺小结节,肺部实性结节的诊断与鉴别诊断很重要,其良恶性直接关系到后期的临床管理。放射组学可以用于肺癌的诊断及鉴别诊断,肺结节CT图像中的纹理特征是反映结节良恶性的常用指标。Han等^[8]比较了Haralick特征、Gabor特征和局部二进制模式这3种著名的纹理特征在肺结节分类中的效果,使用支持向量机的方法将1 012个肺结节数据集进行训练和验证,测量受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC),发现相比其他两种纹理特征,Haralick特征是较好的选择,AUC为92.70%。Suzuki等^[9]通过计算机辅助诊断系统,采用3D模式的图像分割法提取肺结节ROI中的纹理及灰度特征,对96个肺结节的数据集进行训练和测试,发现该系统可以显著提高鉴别良恶性结节的能力,AUC为 0.83 ± 0.04 。

混杂磨玻璃结节比实性结节、单纯磨玻璃结节的恶性程度高。现有研究表明,混杂磨玻璃结节与患者的年龄、性别、吸烟史及嗜酸性粒细胞计数有关。在此临床研究的基础上, Lee等^[10]将纹理分析与临床、CT特征相结合,发现混杂磨玻璃结节具有较低的平均衰减值、低于5%的CT值及较高的衰减偏度。多变量分析显示,嗜酸性粒细胞增多、结节的大小、结节的多样性、平均衰减值、衰减偏度及低于5%的CT值是混杂磨玻璃结节的独立预测因子。统计学分析显示,结合纹理特征的临床和CT特征具有更高的分辨能力,AUC从79.0%上升至92.9%。

肺部CT密度直方图的峰度及偏度有助于区

分肺结节的良恶性,恶性结节具有更高的峰度及更低的偏度^[11]。此外,CT密度直方图还可用于鉴别肺癌淋巴结的良恶性。与肺癌良性淋巴结相比,恶性淋巴结具有更高的CT密度。在不区分恶性肺癌亚型的情况下,20 HU可能是区分良恶性淋巴结的分界值^[12]。

随着对放射组学在肺结节诊断中的深入研究,预测模型的构建被逐渐优化。Suzuki等^[9]使用神经网络分类法区分良恶性结节,提取76个原发性肺癌的恶性结节和413个良性结节的ROI进行训练和测试,并使用ROC曲线评估得出AUC为0.88。Wu等^[13]提取出583个影像特征,测量肺结节的强度、形状、异质性和结节周围结构的形状,用随机森林法分析这些特征来区分良性和恶性结节,准确率达82.7%。Dhara等^[14]的研究表明,形状、边缘和纹理特征的联合提取可提高分类的准确性。基于肺结节的分形维度数据分析建立的放射组学评估方法,可用于慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺结核及肺癌的早期鉴别诊断^[15]。

3 放射组学用于肺癌治疗方案制定和疗效评价的研究

在肺癌的治疗过程中,放射组学应用图像特征量化肿瘤发展过程中的时间和空间异质性,了解肿瘤在疾病进展期间的变化及对治疗的反应,评估患者预后,对于制定和调整治疗方案有重要的参考价值。Mattonen等^[16]评估了临床医师定性诊断和放射组学定量特征分析对肺癌患者立体定向放疗后局部复发的预测能力,发现放疗后6个月内,放射组学特征的预测误差率低于临床医师,表现出卓越的预测早期不典型复发灶的能力。Aerts等^[17]分别提取了47例早期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者治疗前后3周的高分辨CT图像,发现治疗前的放射组学数据能预测基因突变状态,评估吉非替尼的疗效。Coroller等^[18]发现,预处理的放射组学图像特征能够预测局部晚期NSCLC患者新辅助化疗后的总残留灶及病理完全缓解率。目前,临床上常用肿瘤体积来评估肿瘤反应及远处转移率,但其不足以反映治疗期间肿瘤形态、功能和代谢

变化。因此,有学者提出了放射组学特征变量的概念,并提出随着治疗的进展,放射组学图像特征的变化能够改善预测模型,准确预测NSCLC患者的预后^[19]。同时,也有研究表明,局部晚期肺腺癌患者的影像学特征与远处转移之间有强烈的联系^[20]。此外,Huynh等^[21]通过分析采用立体定向放疗的113例I~II级NSCLC患者的CT图像,发现1个放射组学特征与远处转移有明显相关性。因此,纳入了临床特征及基因组学特征的放射组学模型可提供更多信息指导治疗,有助于筛选出在治疗监测和优化中受益更多的患者^[22]。Yamamoto等^[23]的一项研究表明,间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排的NSCLC的CT图像具有独特的放射基因组学特征,当其与临床协变量结合时,可鉴别出ALK重排的NSCLC患者,并且可能识别出对ALK抑制剂反应较差的患者。同理,结合了纹理特征的常规预后因素的预测模型具有更强的预后判断能力^[24]。

4 展 望

放射组学在肺癌的诊断、治疗及预后中起着非常重要的作用,因此,不难想象放射组学在其他疾病的治疗中也将发挥至关重要的作用。在未来的研究中,结合临床特征和基因组学特征的放射组学预测模型将对肿瘤进行更精准的分析,以达到个体化的目标。放射组学在肺癌中的应用尚处于早期阶段,还存在诸如图像特征获取的标准化、可靠性及部分特征难以通过现有医学知识进行解释等问题,仍有待深入研究,相信在众多医务工作者的不断探索中可以挖掘出更多服务于临床工作的信息。放射组学将创建一个多学科融合的精准确医疗战略,通过放射图像特征与基因组学特征、临床特征的交叉融合推进个体化医学,更好地指导临床诊疗过程。

参考文献

- [1] 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.
- [2] KUMAR V, GU Y, BASU S, et al. Radiomics: the process and the challenges [J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(9): 1234-1248.
- [3] KALPATHY-CRAMER J, MAMOMOV A, ZHAO B, et al. Radiomics of lung nodules: a multi-institutional study of robustness and agreement of quantitative imaging features [J]. *Tomography*, 2016, 2(4): 430-437.
- [4] NAGEL C C, BOSMANS G, DEKKER A L, et al. Phased attenuation correction in respiration correlated computed tomography/positron emitted tomography [J]. *Med Phys*, 2006, 33(6): 1840-1847.
- [5] OLIVER J A, BUDZEVICH M, HUNT D, et al. Sensitivity of image features to noise in conventional and respiratory-gated PET/CT images of lung cancer: uncorrelated noise effects [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2017, 16(5): 595-608.
- [6] GILLIES R J, KINAHAN P E, HRICAK H, et al. Radiomics: images are more than pictures, they are data [J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [7] LAMBIN P, VAN STIPHOUT R G, STARMANS M H, et al. Predicting outcomes in radiation oncology-multifactorial decision support systems [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(1): 27-40.
- [8] HAN F, WANG H, ZHANG G, et al. Texture feature analysis for computer-aided diagnosis on pulmonary nodules [J]. *J Digit Imaging*, 2015, 28(1): 99-115.
- [9] SUZUKI K, LI F, SONE S, et al. Computer-aided diagnostic scheme for distinction between benign and malignant nodules in thoracic low-dose CT by use of massive training artificial neural network [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2005, 24(9): 1138-1150.
- [10] LEE S H, LEE S M, GOO J M, et al. Usefulness of texture analysis in differentiating transient from persistent part-solid nodules (PSNs): a retrospective study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85167.
- [11] KAMIYA A, MURAYAMA S, KAMIYA H, et al. Kurtosis and skewness assessments of solid lung nodule density histograms: differentiating malignant from benign nodules on CT [J]. *Jpn J Radiol*, 2014, 32(1): 14-21.
- [12] FLECHSIG P, FRANK P, KRATOCHWIL C, et al. Radiomic analysis using density threshold for FDG-PET/CT-based N-staging in lung cancer patients [J]. *Mol Imaging Biol*, 2017, 19(2): 315-322.
- [13] WU W, PARMAR C, GROSSMANN P, et al. Exploratory study to identify radiomics classifiers for lung cancer histology [J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 71.
- [14] DHARA A K, MUKHOPADHYAY S, DUTTA A, et al. A combination of shape and texture features for classification of pulmonary nodules in lung CT images [J]. *J Digit Imaging*, 2016, 29(4): 466-475.
- [15] SZIGETI K, SZABÓ T, KOROM C, et al. Radiomics-based differentiation of lung disease models generated by polluted air based on X-ray computed tomography data [J]. *BMC Med Imaging*, 2016, 16: 14.
- [16] MATTONEN S A, PALMA D A, JOHNSON C, et

- al. Detection of local cancer recurrence after stereotactic ablative radiation therapy for lung cancer: physician performance versus radiomic assessment [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(5): 1121–1128.
- [17] AERTS H J, GROSSMANN P, TAN Y, et al. Defining a radiomic response phenotype: a pilot study using targeted therapy in NSCLC [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33860.
- [18] COROLLER T P, AGRAWAL V, NARAYAN V, et al. Radiomic phenotype features predict pathological response in non-small cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 119(3): 480–486.
- [19] FAVE X, ZHANG L, YANG J, et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 588.
- [20] COROLLER T P, GROSSMANN P, HOU Y, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114(3): 345–350.
- [21] HUYNH E, COROLLER T P, NARAYAN V, et al. CT-based radiomic analysis of stereotactic body radiation therapy patients with lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(2): 258–266.
- [22] LOVINFOSSE P, JANVARY Z L, COUCKE P, et al. FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy [J]. 2016, 43(8): 1453–1460.
- [23] YAMAMOTO S, KORN R L, OKLU R, et al. ALK molecular phenotype in non-small cell lung cancer: CT radiogenomic characterization [J]. *Radiology*, 2014, 272(2): 568–576.
- [24] FRIED D V, TUCKER S L, ZHOU S, et al. Prognostic value and reproducibility of pretreatment CT texture features in stage III non-small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(4): 834–842.
- (收稿日期: 2017-09-26 修回日期: 2017-11-03)

《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会, 杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

一、《抗癌博客》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事, 能够启发其他患者自信和勇敢的精神, 帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历, 也可以是医生治疗患者时的所见所闻, 或是你身边发生的故事。

二、《正谊明道、大医精诚》栏目

真实记录医生对患者的关怀; 或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹, 能让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医生, 也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》杂志编辑部在发表时有修改的权力, 如果不同意修改请注明, 谢谢! 欢迎各位作者踊跃投稿。

通信地址: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社

邮 编: 200032

电 话: 021-64175590转83574

E-mail: anti-cancer@163.com

上海《抗癌》杂志社