



· 专家述评 ·



程木华，医学博士，教授，主任医师，博士研究生导师，中山大学附属第三医院核医学科主任、核医学教研室主任、核医学住院医师规培基地主任。主要社会兼职：中国医师协会核医学医师分会常务委员，中华医学会核医学分会分子影像AI工作委员会副主任委员，中国医师协会核医学医师分会科信化工作组组长，中国抗癌协会肿瘤核医学分会治疗学组副组长，中华医学会核医学分会治疗学组委员，中国医学影像研究会核医学分会委员，广东医学会核医学分会副主任委员，广东省中西医结合学会核医学专业委员会副主任委员。《中华核医学与分子影像杂志》第十届编委会通讯编委，《分子影像学杂志》特邀编委，多个国外杂志特邀审稿专家。精通SPECT/CT、PET/CT的各种疾病影像诊断及疑难杂症的影像学分析；擅长甲状腺系列疾病诊治，尤其在甲状腺癌、甲亢等疾病核素治疗方面具有丰富临床经验。主要从事分子核医学的基础及临床研究，获得国家自然科学基金及广东省自然科学基金等多个科研项目，近5年发表学术论文60多篇，其中在SCI收录期刊上发表论文20多篇，参编6本专著，获广东省医疗科技成果三等奖1项，申请专利2项。

PET影像组学在肿瘤诊疗中的应用现状

万麒昌，程木华

中山大学附属第三医院核医学科，广东 广州 510630

[摘要] 影像组学不断发展，逐渐拓展到正电子发射断层成像（positron emission tomography, PET）影像应用。由于PET影像所反映的细胞代谢与生物学行为密切相关，应用PET影像组学分析可获得更多的细胞生物学信息。目前PET影像组学研究飞速发展，主要集中在肿瘤的诊断、分期、疗效评价、预后预测及分子分型等方面。本综述重点介绍PET/计算机断层成像（computed tomography, CT）影像组学在肿瘤诊疗中的应用现状及所面临的挑战。

[关键词] 肿瘤；PET；代谢；影像组学

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.06.003

中图分类号: R730.42; R445.6 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2021)06-0445-05

Application status of PET radiomics in tumor diagnosis and treatment WAN Qichang, CHENG Muhua
(Department of Nuclear Medicine, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China)

Correspondence to: CHENG Muhua E-mail: chmarka@163.com

[Abstract] The radiomics is gradually applied to positron emission tomography (PET) imaging with the development of radiomics. More cell biology information can be obtained from PET radiomics, as the cell metabolism reflected by PET imaging is more closely related to biological behavior. PET radiomics has made great progress in tumor diagnosis, treatment response assessment, prognosis prediction, and molecular typing. In this article, we reviewed the application and challenges of PET/computed tomography(CT) radiomics in tumor management.

[Key words] Cancer; PET; Metabolism; Radiomics

基金项目: 山西医科大学分子影像精准诊疗协同创新中心开放基金资助项目(2020-ZD03)

通信作者: 程木华 E-mail: chmarka@163.com

近几十年来, ^{18}F -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) /计算机断层成像 (computed tomography, CT) 已被常规用于各种恶性肿瘤诊断、分期、疗效评估及复发灶的检出。恶性肿瘤由于肿瘤细胞异常增殖, 需要增加葡萄糖摄取和糖酵解而维持细胞能量供应, 研究^[1-4]表明, 肿瘤FDG高摄取与肿瘤侵袭性有关, 肿瘤FDG最大标准摄取值 (the maximum standard uptake value, SUV_{max})、代谢肿瘤体积 (metabolic tumor volume, MTV) 及总病变糖酵解 (total lesion glycolysis, TLG) 等肿瘤体积参数与患者的临床预后显著相关。由于肿瘤相关基因异常可导致肿瘤细胞代谢改变、缺氧、坏死和细胞增殖的变化, 表现为肿瘤内部不同空间区域具有异质性^[5-6], 使得肿瘤对FDG的摄取呈现出不均匀的空间分布。肿瘤内的异质性与肿瘤的侵袭性、治疗反应及预后有关^[6-7], 但上述PET/CT参数如 SUV_{max} 、MTV和TLG仅能反映肿瘤异质性的冰山一角。了解这些与肿瘤代谢特性相关的异质性, 需要对图像进一步挖掘分析。

随着图像像素数学计算处理和分析技术包括图像纹理分析、因子分析、小波转换处理等方法的应用, 学者们^[8-10]借鉴放射影像组学分析方法, 从PET代谢图像中可获得反映细胞代谢异质性的指标。相较于病灶常规的SUV或体积代谢率等定量指标, PET影像组学特征源于深度的影像数据挖掘, 能更好地体现肿瘤的异质性特征^[11-12]。

1 PET影像组学在临床上的应用现状

PET/CT作为一种集糖代谢与CT解剖显像于一体的检查, 目前已广泛应用于恶性肿瘤的早期诊断、精准分期和疗效评估。

1.1 在肿瘤精准诊断中的价值

PET影像组学在肿瘤良恶性鉴别、临床分期中的研究报道相对较多, 其中肺癌的PET影像组学研究是最多的, 主要专注于非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。Kirienko等^[13]比较了PET和CT影像组学在482例患者中

鉴别原发和转移性肺部病变的能力, 结果表明, 只有PET影像组学特征能够很好地区分原发和转移性肺部病变。Han等^[14]对于867例肺癌患者进行影像组学分析, 结果表明, PET影像组学结合深度学习能够对癌症的组织亚型进行区分, 特别是腺癌和鳞癌。Ou等^[15]使用机器学习方法评估了PET和CT影像组学区分乳腺癌和乳腺淋巴瘤的能力, 并在队列的另一个子样本中进行了验证, PET影像组学的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为0.81, 优于CT影像组学。

1.2 在患者预后/疗效评估中的价值

^{18}F -FDG PET/CT显像已被广泛用于肿瘤患者的预后和疗效评估, 通过PET影像组学分析可更好地预测恶性肿瘤患者的预后和疗效。Lee等^[16]开发了一个基于临床病理学特征和PET/CT图像纹理参数的统计模型, 用以预测乳腺癌患者对新辅助化疗的反应, 结果表明, 结合临床病理学特征和PET/CT纹理参数的多变量logistic回归模型的预测能力显著高于仅结合临床病理学特征的模型。Arshad等^[17]开发了一个NSCLC患者风险分层的预后预测模型, 该模型在几个独立的队列中得到了验证, 包括不同的扫描仪模型和重建方案, 使用一阶特征、几个纹理特征和小波滤波来获得每个肿瘤多达665个特征, 并得出结论, 独立于已知预后因素的特征集可以预测NSCLC放疗或化疗后的患者存活率。Vallières等^[18]使用复杂的机器学习开发了一个模型, 根据300例鼻咽癌患者的FDG PET和CT图像预测治疗效果, 该模型是使用来自两个不同中心的数据开发的, 并在另外两个队列上进行了独立验证, 所开发的模型可以预测局部复发和远处转移, AUC分别为0.69和0.86。与之类似, Peng等^[19]开发了一个模型用以选择那些可从诱导化疗中受益的晚期鼻咽癌患者。

1.3 在肿瘤分子及基因分型预测中的价值

肿瘤分子生物学特征几乎总是通过活检等侵入性检查获知的, 而影像组学为非侵入性方式识别肿瘤分子和基因特征带来了希望。多项研究^[20-23]表明, PET影像组学能够预测肺癌表皮生长因子受体 (epidermal growth

factor receptor, *EGFR*) 突变状态或程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 抗体的表达。在Moscoso等^[24]的研究中,作者通过乳腺专用PET扫描仪获取的图像显示,PET纹理特征与免疫组织化学因素及乳腺癌的免疫组织化学亚型相关。Li等^[25]开发了用于对IDH基因型和预后进行预测的FDG PET影像组学模型,在训练组及验证组数据集中均获得了>0.9的AUC。Qian等^[26]开发了一个使用¹⁸F-多巴 (fluorodopa, FDOPA) PET图像预测胶质母细胞瘤患者MGMT甲基化状态的模型,准确度约为80%。Kong等^[27]对123例原发性胶质瘤的影像学特征与Ki-67标记指数所评估的肿瘤增殖活性进行了相关性检验,结果表明,影像组学特征可以将患者分成两个不同的预后组,结果与Ki-67标记指数评估的结果相当。

1.4 其他应用情况

随着核医学放射性药物的不断发展,PET显像剂尽管仍然是以FDG为主,但也初步呈现出“百花齐放”态势,例如用于脑肿瘤的显像剂¹⁸F-乙基酪氨酸 (fluoroethyl-L-tyrosine, FET)、¹¹C-蛋氨酸 (methionine, MET)、¹⁸F-FDOPA、¹⁸F-氟米索硝唑 (fluoromisonidazole, FMISO),用于前列腺癌研究的前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA) 显像剂PSMA-11 (⁶⁸Ga标记)、PSMA-1007 (¹⁸F标记),以及主要用以评估神经内分泌肿瘤的显像剂DOTATOC、DOTATATE。Sørensen等^[28]研究了放化疗前FMISO PET的纹理特征是否可以筛选出总体生存率更高的头颈部鳞癌患者,结论是肿瘤更高的缺氧同质性可能与更好的结果相关,为新型示踪剂影像组学的应用打开了大门。最近,Atkinson等^[29]的研究表明,⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT影像组学对神经内分泌癌可能具有预后预测价值。关于PSMA显像剂,有研究^[30]表明,PET/MRI具有很好的格林森评分预测价值,尤其是PET+表观弥散系数影像组学。这些针对分子靶点的分子探针的显像,大多直接反映肿瘤细胞的分子生物学特性,与肿瘤细胞的

分子生物学特征密切相关,通过PET影像组学分析可更精准地预测肿瘤分子生物学变异及发展情况,为肿瘤的精准靶向治疗提供更多更可靠的信息。

2 PET影像组学所面临的挑战

影像组学图像分析方法主要有两大类,一类是人工或半自动对图像特征及纹理数据进行提取,然后进行数据建模分析及应用;另一类主要是利用计算机算法自动识别病灶,应用图像神经网络智能分析和判断病灶性质,该类方法的典型成功应用是CT肺部结节的自动提取和判断分析^[9, 31]。然而核医学代谢图像的边界识别不如CT等解剖影像显示的病灶边界清晰,无论是采取阈值法还是复杂边界算法,PET显示的肿瘤代谢边界与实际肿瘤边界总是存在差别,使得代谢体积与解剖体积的相关性存在较大变异,导致纹理指标中的许多体积相关指标存在一定波动,导致在许多纹理分析建模过程中这类与形态相关指标大量被剔除。目前PET影像组学研究报道大多是应用图像纹理分析,纹理指标中灰度共生矩阵 (grey-level co-occurrence matrix, GLCM) 是最常用的特征计算矩阵,其次是灰度级长矩阵 (grey-level run length matrix, GLRLM) 和灰度级带矩阵 (grey-level size zone matrix, GLSZM) 等,少数研究在预处理中使用小波滤波来增加输入特征数,而应用深度机器学习技术的PET影像研究报道不多。

模型验证方面仍有待加强,尽管越来越多研究进行了模型验证,但多局限于组内验证,需要进一步扩大样本对这些研究结果进行验证和模型完善。我们观察到很少有研究对先前开发的模型进行外部验证^[32-33],这可能与大多研究所开发的模型难以访问有关。影像组学的数据共享不足、软件可访问性差是妨碍其扩大应用的重要因素^[34]。今后需要建立多中心研究数据库,统一标准收集PET代谢显像的数据,同时收集大量临床及病理学特征数据,这样就可能获得完整而可靠的大样本影像组学资料。各中心研究人员之间应加强合作,以进一步验证模型,这是推广PET

影像组学所必需的。Van Griethuysen等^[35]最近发布了开放的模块化平台PyRadiology, 以促进影像组学模型的评估和进一步独立开发。

PET影像组学所需图像数据, 可能由于不同PET设备采集条件不同而产生一定差异, 尤其是采集的图像矩阵大小。矩阵是图像分割计算的基本单元, 不同设备采集图像矩阵不同, 使不同设备显像的图像不能合并资料进行纹理分析。PET图像采集、重建、后处理和特征计算对PET影像组学分析的影响还需要进一步评估^[36]。例如, Bogowicz等^[37]研究了PET影像组学与头颈部肿瘤放疗后局部肿瘤控制率的关系, 开发了两种不同软件包的影像组学模型, 在计算的649个特征中, 只有12%在两个软件之间是可重现的。尽管两个模型都具有相似的预测性, 但它们包含了不同的特征集, 这表明需要在特征计算上进一步协调, 因为可靠和可重复的参数对生物标志物的验证至关重要。

大多数评估研究得出的结论是, 使用纹理特征可改善那些仅使用临床指标或纹理一阶特征开发的模型的结果。然而, 对这个结果必须谨慎地予以解释, 因为如上所述, 大多数评估的研究纳入的患者数量不足或没有得到广泛验证。许多研究报告模型是包含一阶和高阶特征的模型, 这些模型通常与包含较少特征数量的对应模型进行比较, 因此所获得的结果改善可能是数据过拟合所导致的^[38-39]。

总之, PET影像组学是一种很有前景的方法, 相关研究数量正呈指数级增长。虽然大多数研究得到了阳性的结果, 但我们发现, 大多数研究纳入的患者数量不足, 很少有人进行深入分析, 因此之后的研究需要对大量患者进行多中心研究以进一步验证。相信随着PET代谢图像病灶识别算法的完善、图像数据不断积累, 将来会有更成熟的PET代谢影像组学人工智能分析方法及软件问世。

[参 考 文 献]

- [1] LEE J W, LEE S M, LEE M S, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the prediction of gastric cancer recurrence after curative surgical resection [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(9): 1425-1434.
- [2] MACHTAY M, DUAN F, SIEGEL B A, et al. Prediction of survival by [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(30): 3823-3830.
- [3] MOON S H, CHO S H, PARK L C, et al. Metabolic response evaluated by ¹⁸F-FDG PET/CT as a potential screening tool in identifying a subgroup of patients with advanced non-small cell lung cancer for immediate maintenance therapy after first-line chemotherapy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(7): 1005-1013.
- [4] LEE J W, LEE S M, YUN M, et al. Prognostic value of volumetric parameters on staging and posttreatment FDG PET/CT in patients with stage IV non-small cell lung cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(5): 347-353.
- [5] O'CONNOR J P, ROSE C J, WATERTON J C, et al. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(2): 249-257.
- [6] HATT M, TIXIER F, PIERCE L, et al. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(1): 151-165.
- [7] CAMPBELL P J, YACHIDA S, MUDIE L J, et al. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2010, 467(7319): 1109-1113.
- [8] EL NAQA I, GRIGSBY P W, APTE A, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes [J]. *Pattern Recognit*, 2009, 42(6): 1162-1171.
- [9] RAHIM M K, KIM S E, SO H, et al. Recent trends in PET image interpretations using volumetric and texture-based quantification methods in nuclear oncology [J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 48(1): 1-15.
- [10] ORLHAC F, THÉZÉ B, SOUSSAN M, et al. Multiscale texture analysis: from ¹⁸F-FDG PET images to histologic images [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(11): 1823-1828.
- [11] 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.
- [12] GILLIES R J, KINAHAN P E, HIRCAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data [J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [13] KIRIENKO M, COZZI L, ROSSI A, et al. Ability of FDG PET and CT radiomics features to differentiate between primary and metastatic lung lesions [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(10): 1649-1660.
- [14] HAN Y, MA Y, WU Z Y, et al. Histologic subtype classification of non-small cell lung cancer using PET/CT images [J]. *Eur J*

- Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(2): 350–360.
- [15] OU X J, ZHANG J, WANG J, et al. Radiomics based on ^{18}F -FDG PET/CT could differentiate breast carcinoma from breast lymphoma using machine-learning approach: a preliminary study [J] . Cancer Med, 2020, 9(2): 496–506.
- [16] LEE H, LEE D E, PARK S, et al. Predicting response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: combined statistical modeling using clinicopathological factors and FDG PET/CT texture parameters [J] . Clin Nucl Med, 2019, 44(1): 21–29.
- [17] ARSHAD M A, THORNTON A, LU H N, et al. Discovery of pre-therapy 2-deoxy-2- ^{18}F -fluoro-D-glucose positron emission tomography-based radiomics classifiers of survival outcome in non-small-cell lung cancer patients [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(2): 455–466.
- [18] VALLIÈRES M, KAY-RIVEST E, PERRIN L J, et al. Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer [J] . Sci Rep, 2017, 7: 10117.
- [19] PENG H, DONG D, FANG M J, et al. Prognostic value of deep learning PET/CT-based radiomics: potential role for future individual induction chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma [J] . Clin Cancer Res, 2019, 25(14): 4271–4279.
- [20] NAKAJO M, JINGUJI M, AOKI M, et al. The clinical value of texture analysis of dual-time-point ^{18}F -FDG-PET/CT imaging to differentiate between ^{18}F -FDG-avid benign and malignant pulmonary lesions [J] . Eur Radiol, 2020, 30(3): 1759–1769.
- [21] NAIR J K R, SAEED U A, MCDOUGALL C C, et al. Radiogenomic models using machine learning techniques to predict *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer [J] . Can Assoc Radiol J, 2021, 72(1): 109–119.
- [22] LI X, YIN G, ZHANG Y, et al. Predictive power of a radiomic signature based on ^{18}F -FDG PET/CT images for *EGFR* mutational status in NSCLC [J] . Front Oncol, 2019, 9: 1062.
- [23] LIU Q, SUN D, LI N, et al. Predicting *EGFR* mutation subtypes in lung adenocarcinoma using ^{18}F -FDG PET/CT radiomic features [J] . Transl Lung Cancer Res, 2020, 9(3): 549–562.
- [24] MOSCOSO A, RUIBAL Á, DOMÍNGUEZ-PRADO I, et al. Texture analysis of high-resolution dedicated breast ^{18}F -FDG PET images correlates with immunohistochemical factors and subtype of breast cancer [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(2): 196–206.
- [25] LI L F, MU W, WANG Y N, et al. A non-invasive radiomic method using ^{18}F -FDG PET predicts isocitrate dehydrogenase genotype and prognosis in patients with glioma [J] . Front Oncol, 2019, 9: 1183.
- [26] QIAN J, HERMAN M G, BRINKMANN D H, et al. Prediction of MGMT status for glioblastoma patients using radiomics feature extraction from ^{18}F -DOPA-PET imaging [J] . Int J Radiat Oncol, 2020, 108(5): 1339–1346.
- [27] KONG Z, LI J, LIU Z H, et al. Radiomics signature based on FDG-PET predicts proliferative activity in primary glioma [J] . Clin Radiol, 2019, 74(10): 815.e15–815.e23.
- [28] SÖRENSEN A, CARLES M, BUNEA H, et al. Textural features of hypoxia PET predict survival in head and neck cancer during chemoradiotherapy [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(5): 1056–1064.
- [29] ATKINSON C, GANESHAN B, ENDOZO R, et al. Radiomics-based texture analysis of ^{68}Ga -DOTATATE positron emission tomography and computed tomography images as a prognostic biomarker in adults with neuroendocrine cancers treated with ^{177}Lu -DOTATATE [J] . Front Oncol, 2021, 11: 686235.
- [30] SOLARI E L, GAFITA A, SCHACHOFF S, et al. The added value of PSMA PET/MR radiomics for prostate cancer staging [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. [Online ahead of print]
- [31] SOLLINI M, COZZI L, ANTUNOVIC L, et al. PET Radiomics in NSCLC: state of the art and a proposal for harmonization of methodology [J] . Sci Rep, 2017, 7: 358.
- [32] CARVALHO S, LEIJENAAR R T H, TROOST E G C, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET)-Radiomics of metastatic lymph nodes and primary tumor in non-small cell lung cancer (NSCLC) –a prospective externally validated study [J] . PLoS One, 2018, 13(3): e0192859.
- [33] LUCIA F, VISVIKIS D, VALLIÈRES M, et al. External validation of a combined PET and MRI radiomics model for prediction of recurrence in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(4): 864–877.
- [34] WELCH M L, MCINTOSH C, HAIBE-KAINS B, et al. Vulnerabilities of radiomic signature development: the need for safeguards [J] . Radiother Oncol, 2019, 130: 2–9.
- [35] VAN GRIETHUYSEN J J M, FEDOROV A, PARMAR C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype [J] . Cancer Res, 2017, 77(21): e104–e107.
- [36] TRAVERSO A, WEE L, DEKKER A, et al. Repeatability and reproducibility of radiomic features: a systematic review [J] . Int J Radiat Oncol, 2018, 102(4): 1143–1158.
- [37] BOGOWICZ M, LEIJENAAR R T H, TANADINI-LANG S, et al. Post-radiochemotherapy PET radiomics in head and neck cancer—the influence of radiomics implementation on the reproducibility of local control tumor models [J] . Radiother Oncol, 2017, 125(3): 385–391.
- [38] MAYERHOEFER M E, MATERKA A, LANGS G, et al. Introduction to radiomics [J] . J Nucl Med, 2020, 61(4): 488–495.
- [39] AVANZO M, WEI L S, STANCANELLO J, et al. Machine and deep learning methods for radiomics [J] . Med Phys, 2020, 47(5): e185–e202.