



· 综述 ·

# 膀胱癌影像组学的研究进展

李虹君<sup>1</sup>, 李晓东<sup>2</sup>, 杨晓峰<sup>1</sup>

1. 山西医科大学第一医院泌尿外科, 太原 030000

2. 山西医科大学第一医院心胸外科, 太原 030000

[摘要] 影像组学是从标准医学影像的感兴趣区 (region of interest, ROI) 中获取高通量的影像学特征 (如颜色、形状、纹理等), 通过数据处理的分析方法指导临床诊断和预后, 是一种无创性、客观性、可重复性强的新型诊断技术。近年来, 影像组学的分析方法逐渐应用于膀胱癌, 在鉴别肿瘤分期、分级以及预测肿瘤复发等方面发挥着越来越重要的作用。本文旨在对膀胱癌影像组学的研究现状、进展和未来应用作一综述。

[关键词] 膀胱癌; 影像组学; 纹理特征

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.05.014

中图分类号: R734.14 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2020)05-0506-04

**Advances in Radiomics of bladder cancer** LI Hongjun<sup>1</sup>, LI Xiaodong<sup>2</sup>, YANG Xiaofeng<sup>1</sup> (1. Department of Urology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China; 2. Department of Cardiothoracic Surgery, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China)

Correspondence to: YANG Xiaofeng E-mail: yxfylq@163.com

[Abstract] Radiomics is a non-invasive, objective and reproducible new diagnostic technique that obtains high-throughput image features (such as color, shape, texture, etc.) from the region of interest (ROI) of standard medical images and guides clinical diagnosis and prognosis through data processing analysis. In recent years, Radiomics analysis has been gradually applied to bladder cancer, playing an increasingly important role in identifying tumor types, grading and predicting tumor recurrence. This article aims to review the research status, progress and future application of Radiomics of bladder cancer.

[Key words] Bladder cancer; Radiomics; Texture characteristics

膀胱癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤, 迄今为止, 无论诊断膀胱癌还是术后复查, 都需要通过膀胱镜检查, 但膀胱镜检是一项侵入性检查, 目前临床上正在积极探索更加方便、高效、无创的方式, 用于膀胱癌的诊断和预后监测。2012年, Lambin等<sup>[1]</sup>首次正式提出影像组学概念, 相对于传统影像学诊断, 影像组学应用高通量的方法从标准医学图像中提取更多的病灶信息<sup>[2]</sup>, 达到对病变部位的精准预测, 帮助临床医师作出准确的诊断, 进而为患者治疗方案选择和预后预测提供依据。近年来, 影像组学在膀胱癌中应用也逐渐增多, 本文旨在对影像组学在膀胱癌中发展现状、潜在优势和未来应用进行综

述。

## 1 影像组学的工作流程

目前影像组学最基本的工作流程包括获取图像、分割图像、特征提取、建模及分析等。获取图像时, 由于图像采集设备、参数等会对提取的影像组学特征产生影响, 故需对图像进行标准化处理。

图像分割是指将目标组织 (如肿瘤) 作为感兴趣区 (region of interest, ROI) 进行勾画的过程, 传统的分割方法有手动、半自动和全自动三种。近年来, 机器学习在图像处理领域迅速发展, 基于机器学习的卷积神经网络技术成为一种新的图像分割方法, 相较于传统方式, 卷积神经

网络可提高分割的精确度和效率<sup>[3]</sup>。

图像分割完后,即对ROI进行特征提取。提取的特征既包括形态学特征:如形状、颜色、直径、大小等,也包含非肉眼可见的反映肿瘤异质性的特征:如纹理特征。常用的纹理特征提取方法有统计法、结构法、模型法等。随着扫描技术的进步,有研究发现,影像的三维纹理特征可以更加有效地描述肿瘤的异质性<sup>[4]</sup>,目前,三维纹理特征已被广泛应用于计算机辅助诊断结肠癌、肺癌等癌症。

建模和分析是工作流程的最后一步,常用的方法有logistic回归模型、随机森林、支持向量机、人工神经网络等。随机森林和支持向量机属于常见的浅层学习算法,而神经网络则是深度学习算法的代表。通过建立预测模型、结合临床数据,影像组学可用于临床诊断、制定治疗决策和评估患者预后等。

## 2 影像组学在膀胱癌中的应用

影像组学在膀胱癌中的研究主要包括膀胱病变的良恶性鉴别,膀胱癌分期及病理学分级预测,膀胱癌亚型鉴别,膀胱癌复发及化疗反应评估等。

### 2.1 鉴别诊断

① 膀胱癌是一种高复发和高进展的疾病<sup>[5]</sup>,目前,膀胱癌的诊断和肿瘤分期分级主要是根据膀胱镜活检和经尿道电切术后组织病理学活检来确定的,然而应用上述方法会使很大一部分肌肉浸润性膀胱癌的分期被低估。反复经尿道活检可以减少错误,但由于其侵入性、时间和经济费用的影响,可行性较差。因此,研究便捷、无创的诊断方法,对于降低患者进展率、死亡率和减少诊疗痛苦具有重要意义<sup>[6]</sup>。

Shi等<sup>[7]</sup>将23例志愿者和22例膀胱癌患者的T2WI图像分为3组:A组,患者膀胱癌病灶;B组,患者未受累的膀胱壁;C组,志愿者正常膀胱壁。并进行纹理特征提取,共获得40个纹理特征,其中33个特征在A组和B组之间差异有统计学意义( $P<0.01$ )。随后他们将B组患者分为2个亚组:B1组为早期癌症( $T_a$ 、 $T_1$ 、 $T_2$ )患者,B2组为晚期癌症( $T_3$ 、 $T_4$ )患者,将B1组、

B2组分别和C组进行方差分析,在B1组和C组之间差异不显著的9个特征在B2组和C组之间呈现出显著差异。这表明随着膀胱癌从早期到晚期的发展,患者的膀胱壁与正常膀胱壁之间有纹理特征差异。通过分析此差异,可以进一步判断膀胱癌发展的阶段,预测膀胱癌侵犯的程度。

近期,考虑到来自二维图像的纹理特征可能不足以反映肿瘤的异质性,Xu等<sup>[8]</sup>使用58个3D纹理特征及对应的2D纹理特征对62例膀胱癌患者的肿瘤区域和正常壁组织进行区分,结果有38个特征显示出明显的类别差异( $P<0.01$ ),而3D纹理特征的分类效果显著优于2D纹理特征。他们又利用多模态磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)进一步验证3D纹理特征在膀胱肿瘤肌层浸润性和分期中的作用,采用基于支持向量机的递归特征消除(support vector machine based recursive feature elimination, SVM-RFE)方法筛选最优特征子集,对其进行分类测试,结果显示最优特征子集能有效预测肿瘤的肌肉浸润性,其准确率和曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.811、0.834。随着机器学习成为图像识别和分割的最新技术,Garapati等<sup>[9]</sup>以76例CT尿路造影的84个膀胱癌病灶为样本,开发了基于机器学习的膀胱癌计算机分期系统,这项研究中开发的预测模型显示可将膀胱癌分成两个分期类别,即大于或等于 $T_2$ 期和 $T_2$ 期以下。

术前活检进行病理学分级对于分析膀胱癌的预后具有重要作用,但活检是侵入性检查<sup>[10]</sup>,存在尿道损伤和泌尿系感染的风险,且有一定的误诊率。影像组学是一种无创性的方法,可用于术前准确预测膀胱癌的病理学分级。

刘震昊等<sup>[11]</sup>对43例膀胱癌患者的CT图像进行纹理分析,其中高级别尿路上皮癌27例,低级别尿路上皮癌26例,共获得92个纹理特征。通过比较AUC发现平扫图像的偏度是鉴别高、低级别尿路上皮癌最有效的指标,AUC值为 $0.840 \pm 0.058$ (95% CI: 0.726~0.955),灵敏度为92.59%,特异度为73.08%,阳性预测值为78.13%,阴性预测值为90.48%,准确率为83.02%。功能性MRI,尤其是扩散加权成像

(diffusion-weighted imaging, DWI) 和相关的表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC), 在膀胱癌分级评估方面有一定作用。以往的研究表明ADC值与肿瘤分级呈负相关, ADC值可部分预测膀胱癌的组织学分级, 但仅用ADC值难以准确地区分肿瘤级别, 需要更为明确的图像特征来评估膀胱癌的分级。Zhang等<sup>[12]</sup>的研究表明, 从ADC图的直方图和灰度共生矩阵中提取的纹理特征可以有效地用于膀胱癌的分级预测和预后分析。

膀胱微乳头状癌 (micropapillary carcinomas, MPC) 是膀胱癌的一种亚型, 类似于卵巢的浆液性癌, 与普通尿路上皮癌 (urothelial carcinoma, UC) 相比, MPC的临床进展更为迅速, 并且在患者就诊时常常处于临床晚期, 因此预后较差<sup>[13]</sup>。由于MPC与UC在临床CT扫描中难以分辨, Fan等<sup>[14]</sup>探讨了使用CT纹理分析区分UC和MPC的可行性。他们分析了1986—2015年经膀胱切除术病理学诊断为MPC的79例患者, 应用MATLAB软件提取ROI相对应的纹理特征, 在使用灰度共生矩阵和灰度差异矩阵提取的58个纹理特征中, 发现有28个肿瘤纹理差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 27个在肿瘤旁脂肪组织的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。而且, 与UC相比, MPC的纹理结构更具有异质性。

## 2.2 复发率及预后评估

准确预测膀胱癌患者的复发风险, 对制定患者的个性化治疗方案具有十分重要的临床意义。目前, 临床普遍采用欧洲癌症治疗研究组织 (European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC) 发布的风险评分表, 对膀胱癌患者的预后进行评估, 最近有研究对EORTC风险表的准确性提出了质疑, 特别是在预测高风险或者接种过卡介苗的膀胱癌患者时相较于真实值偏差较大<sup>[15-17]</sup>。因此, 临床急需一种更准确的预测模型, 对膀胱癌的复发风险进行更准确的评估。

为了验证影像组学方法对膀胱癌预后的作用, 杜鹏等<sup>[18]</sup>收集2016年中山大学第一附属医院收治的28例膀胱癌患者的术前T2WI、DWI与

ADC影像学数据, 其中无复发22例, 复发6例, 从T2WI、DWI与ADC这3种影像模态提取1 200个特征。采用支持向量机递归特征消除 (SVM-RFE) 方法对提取的特征集进行最优特征子集的筛选。结果显示, T2WI、DWI及其ADC的影像组学特征能够对膀胱癌患者的复发风险进行有效的预测, DWI与ADC中提取的影像组学特征预测的准确性明显高于从T2WI中提取的特征。

淋巴结转移与膀胱癌患者的预后有很密切的关系<sup>[19]</sup>, 但CT或MRI对诊断癌性转移淋巴结的灵敏度较低, 导致部分患者临床分期不全<sup>[20]</sup>。Wu等<sup>[21]</sup>收集103例膀胱癌患者的MRI图像, 构建诺模图进行临床预测, 应用临床决策曲线分析法 (decision curve analysis, DCA) 验证诺模图性能, 诺模图的阈值概率为 $> 3.50\%$ , 这表明基于MRI影像学特征构建的诺模图预测模型预测淋巴结转移是可行的。Cha等<sup>[22]</sup>基于深度学习算法开发了一种基于CT的计算机辅助决策系统 (computerized decision support systems, CDSS) 预测新辅助化疗在膀胱癌治疗中的有效性, 发现在CDSS的帮助下, 医师的诊断准确率显著提高, 改善了患者的生活质量并降低了治疗成本。尽管很多研究表明通过构建预测模型可以预测膀胱癌患者的预后, 但在临床中却很少使用。主要挑战是在构建模型之前, 需要确定标准化参数, 调整设备差异以及收集多机构数据以确保模型的通用性。

## 3 膀胱癌影像组学局限性及发展趋势

近年来, 影像组学的发展势头迅猛, 但还存在许多方法和原理的不足, 首先病灶扫描方式、医师分割图像、提取图像特征, 整个分析流程都需要进行标准化处理<sup>[23]</sup>, 但目前对于图像数据的处理没有相关指南。其次, 通过不同方法提取出的病灶纹理特征存在冗余, 如何准确去除冗余数据也是一个挑战, 最后样本量小也成为困扰影像组学发展的一个难题。目前膀胱癌的影像组学研究仍处于初级阶段, 随着图像数据库的完善、计算机技术的不断发展以及更加精准的预测模型的建立, 未来影像组学在膀胱癌的应用具有广阔的前景。此外, 影像基因组学也在预测膀胱癌患

者的预后中得到了应用<sup>[24]</sup>，未来将影像组学和基因组学相结合将成为新的方向。

影像组学具有非侵入性、客观性、高效量化病变信息的特点，在膀胱癌中的应用包括鉴别肿瘤良恶性、肿瘤分型、预测肿瘤预后等，随着影像技术和计算机技术的进步，在临床治疗方案选择和判断预后等方面，影像组学将具有更重要的意义<sup>[25]</sup>。此外，影像组学与遗传、基因等学科的联系也会是未来发展的方向<sup>[26]</sup>。

### 【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 ] 史 张, 李 晶, 边 云, 等. 影像组学在临床精确诊疗中的研究进展 [ J ] . 中华放射学杂志, 2018, 52(10): 801-804.
- [ 3 ] DOLZ J, XU X, RONY J, et al. Multiregion segmentation of bladder cancer structures in MRI with progressive dilated convolutional networks [ J ] . Med Phys, 2018, 45(12): 5482-5493.
- [ 4 ] HU Y, LIANG Z, SONG B, et al. Texture feature extraction and analysis for polyp differentiation via computed tomography colonography [ J ] . IEEE Trans Med Imaging, 2016, 35(6): 1522-1531.
- [ 5 ] PENG C, HUA M Y, LI N S, et al. A colorimetric immunosensor based on self-linkable dual-nanozyme for ultrasensitive bladder cancer diagnosis and prognosis monitoring [ J ] . Biosens Bioelectron, 2019, (126): 581-589.
- [ 6 ] GURRAM S, MUTHIGI A, EGAN J, et al. Imaging in localized bladder cancer: can current diagnostic modalities provide accurate local tumor staging? [ J ] . Curr Urol Rep, 2019, 20(12): 82-89.
- [ 7 ] SHI Z, YANG Z, ZHANG G, et al. Characterization of texture features of bladder carcinoma and the bladder wall on MRI: initial experience [ J ] . Acad Radiol, 2013, 20(8): 930-938.
- [ 8 ] XU X, ZHANG X, TIAN Q, et al. Three-dimensional texture features from intensity and high-order derivative maps for the discrimination between bladder tumors and wall tissues via MRI [ J ] . Int J Comput Assist Radiol Surg, 2017, 12(4): 645-656.
- [ 9 ] GARAPATI S S, HADJIISKI L, CHA K H, et al. Urinary bladder cancer staging in CT urography using machine learning [ J ] . Med Phys, 2017, 44(11): 5814-5823.
- [ 10 ] KOYA M, OSBORNE S, CHEMASLÉ C, et al. An evaluation of the real world use and clinical utility of the Cxbladder Monitor assay in the follow-up of patients previously treated for bladder cancer [ J ] . BMC Urol, 2020, 20(1): 12-21.
- [ 11 ] 刘震昊, 石家源, 王海屹, 等. 基于CT图像的纹理分析在膀胱癌不同病理级别鉴别中的价值 [ J ] . 中华肿瘤杂志, 2018, 40(5): 379-383.
- [ 12 ] ZHANG X, XU X, TIAN Q, et al. Radiomics assessment of bladder cancer grade using texture features from diffusion-weighted imaging [ J ] . J Magn Reson Imaging, 2017, 46(5): 1281-1288.
- [ 13 ] SUI W, MATULAY J T, JAMES M B, et al. Micropapillary bladder cancer: insights from the national cancer database [ J ] . Bladder Cancer, 2016, 2(4): 415-423.
- [ 14 ] FAN T W, MALHI H, VARGHESE B, et al. Computed tomography-based texture analysis of bladder cancer: differentiating urothelial carcinoma from micropapillary carcinoma [ J ] . Abdom Radiol (NY), 2019, 44(1): 201-208.
- [ 15 ] BABJUK M, BÖHLE A, BURGER M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016 [ J ] . Eur Urol, 2017, 71(3): 447-461.
- [ 16 ] ALFRED WITJES J, LEBRET T, COMPÉRAT E M, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [ J ] . Eur Urol, 2017, 71(3): 462-475.
- [ 17 ] HOLZ S, ALBISINNI A, GILSOUL J, et al. Risk factor assessment in high-risk, bacillus Calmette-Guérin-treated, non-muscle-invasive bladder cancer [ J ] . Res Rep Urol, 2017, 26(9): 195-202.
- [ 18 ] 杜 鹏, 王焕军, 石宇强, 等. 基于多参数磁共振成像影像组学特征的膀胱癌复发预测 [ J ] . 中国医学装备, 2018, 15(11): 39-43.
- [ 19 ] WU Z S, DING W, CAI J, et al. Communication of cancer cells and lymphatic vessels in cancer: focus on bladder cancer [ J ] . Onco Targets Ther, 2019, 12: 8161-8177.
- [ 20 ] GOODFELL H, VINEY Z, HUGHES P, et al. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)-computed tomography (CT) in the staging of bladder cancer [ J ] . BJU Int, 2014, 114(3): 389-395.
- [ 21 ] WU S, ZHENG J, LI Y, et al. Development and validation of MRI-based radiomics signature for the preoperative prediction of lymph node metastasis in bladder cancer [ J ] . EBioMedicine, 2018, 8(34): 76-84.
- [ 22 ] CHA K H, HADJIISKI L M, COHAN R H, et al. Diagnostic accuracy of CT for prediction of bladder cancer treatment response with and without computerized decision support [ J ] . Acad Radiol, 2019, 26(9): 1137-1145.
- [ 23 ] LAMBIN P, LEIJENAAR R T H, DEIST T M, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [ J ] . Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12): 749-762.
- [ 24 ] LIN P, WEN D Y, CHEN L, et al. A radiogenomics signature for predicting the clinical outcome of bladder urothelial carcinoma [ J ] . Eur Radiol, 2020, 30(1): 547-557.
- [ 25 ] XU X, LIU Y, ZHANG X, et al. Preoperative prediction of muscular invasiveness of bladder cancer with radiomic features on conventional MRI and its high-order derivative maps [ J ] . Abdom Radiol (NY), 2017, 42(7): 1896-1905.
- [ 26 ] CHIDESTER B, Do M N, MA J. Discriminative bag-of-cells for imaging-genomics [ J ] . Pac Symp Biocomput, 2018, 23(2): 319-330.

(收稿日期: 2020-05-19 修回日期: 2020-07-06)