

放射组学在消化道肿瘤中的应用

李振辉 综述 李鹏, 张大福 审校

【摘要】 放射组学为肿瘤表型的评估提供了一个客观和定量的方法,其在肿瘤应用的诸多方面具有潜力。目前,国内外学者利用放射组学对消化道肿瘤的研究主要集中在肿瘤组织鉴别、肿瘤分期、疗效评价、预后预测和肿瘤遗传学特征的评估等方面。本文现就上述放射组学在消化道肿瘤中的应用进展进行综述。

【关键词】 放射组学; 消化道肿瘤

【中图分类号】 R816.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)03-0298-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.03.020

传统的影像医学模式基于磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、计算机体层摄影(computed tomography, CT)和正电子发射断层扫描成像(positron emission tomography, PET)等非侵入性医学成像,在整个肿瘤评价过程中(包括预测、筛查、穿刺活检、治疗计划制定等)起着举足轻重的作用,但以往仅仅是提供一些主观的、半定量的信息评价肿瘤的结构学特点^[1-2],很少提供功能和分子水平的信息。传统影像医学模式在肿瘤的早期诊断、疗效准确评价等方面有很大的局限性。随着精准医学的提出和发展,传统影像医学模式已经不能满足临床需求,亟待改变。目前由于 CT、MRI、PET 等影像技术(包括影像设备、影像显像剂、采集技术、图像分析等)的巨大发展^[3],所生成的图像数据量越来越大,除了包含常规的解剖学征象外,还包含了极其丰富的数字化信息^[3]。过去由于技术的限制,这些信息的处理与使用方式显然难以充分挖掘,但这些能反映患者病理、生理、遗传变异的定量化影像信息有助于临床诊疗决策、疗效评估、预后分析等过程^[4]。因此放射组学(radiomics)应运而生^[5]。目前,放射组学已应用在医学领域的多个方面^[6-8]。笔者现就放射组学在消化道肿瘤中的应用进行综述。

放射组学的概念及发展

人类基因组计划(human genome project, HGP)的确立和实施促进了转录组学、蛋白质组学、代谢组学的出现和发展,且与基因组学相辅相成。组学的发展渗透到诸多领域,如疾病诊断、医药研制开发、营养食品科学、毒理学、环境学等与人类健康密切相关的领域。随着医学影像设备及技术的发展,医学影像学已

经从结构成像发展到功能成像,又迈向分子影像学的新阶段。近年,一种将基因检测与医学影像相结合的研究正在兴起。Bauman 等^[9]首次提出放射基因组学(radiogenomics)的概念,主要指研究肿瘤组织及瘤周正常组织对放射治疗的敏感性及其与基因的关系,并将影像学特征与基因特征进行相关研究。之后 Segal 等^[10]和 Diehn 等^[11]多名学者的研究结果均揭示了影像学特征与细胞的增殖、蛋白质表达等密切相关。随着研究的深入,荷兰学者 Lambin 等^[3]于 2012 年正式提出了放射组学的概念,即从影像图像中提取大量的影像特征,通过高通量定量分析,将影像图像转化为具有高分辨力的、可发掘的空间数据。同年 Kumar 等^[5]进一步扩展放射组学的含义,即从 CT、MRI 或 PET 等影像图像中提取的大量数据,并对之进行高通量定量分析,得到高保真的目标信息来综合评价肿瘤的各种空间、时间上的异质性,包括基因、蛋白质、细胞、微环境、组织和器官等各个层次^[3,12]。放射组学不同于放射基因组学。前者认为肿瘤组织异质性的表达是肿瘤基因组异质性的反映,通过影像评估组织表达的异质性从而展现基因组的异质性。后者认为影像学特征与基因特征具有相关性。

放射组学的工作流程

放射组学核心理论基础是从高质量、标准化的图像通过自动化的图像分析获取对疾病的诊断、预后及预测有价值的信息。放射组学的工作流程大致可分成四个部分,如图 1 示^[3]:①获取高质量、标准化的图像。该部分决定着影像特征数据的准确性和可重复性(图 1a)。②图像的分割。采用兴趣区(region of interest, ROI)把病变轮廓逐层勾画出来,通过三维容积重组以生成三维兴趣容积(volume of interest, VOI)(图 1b)。图像的分割有手动、半自动、全自动三种方式。前两者是目前的主流方式,但随着计算机技术的进步及分割算法的完善,全自动将成为将来的主流手段。

作者单位:650118 昆明,昆明医科大学第三附属医院 云南省肿瘤医院放射科
作者简介:李振辉(1986—),男,河南平舆人,硕士,住院医师,主要从事肿瘤影像诊断和放射信息学研究。
通讯作者:张大福, E-mail:249434782@qq.com
基金项目:云南省教育厅基金(2014Y169)、云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金(2014FB062, 2015FB071)

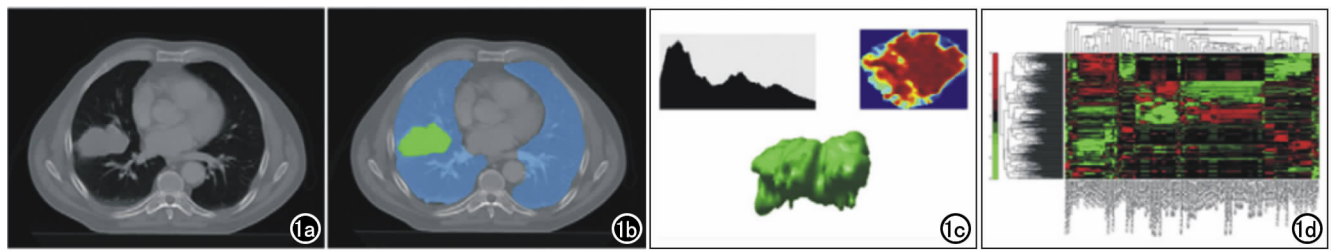


图 1 放射组学工作流程示意图。a) 图像; b) 分割; c) 特征提取; d) 定量分析。

此外目前还没有针对图像分割的标准,也没有满足高通量、高重复性的分割方法。故需要选择合适的参数设置,合理使用分割方法,以确保分割结果的准确和可重复性。③特征数据的提取(图 1c)。通过提取 VOI 内的高维度特征数据来定量描述病变的属性,一般包含用于定性和定量两种参数,例如大小、形状、血管生成、毛刺等定性参数和纹理(texture)、组织直方图(histogram)、分形维(fractal dimension)等定量参数^[13]。④提取数据的分析(图 1d),主要是分析其与疾病的诊断、预后、基因表达等方面的相关性。成功完成上述流程中的每一个部分都极具挑战性,实施过程中需要组员不断的进行沟通和讨论,以解决期间出现的多种问题^[5]。

放射组学在消化道肿瘤的初步应用

众多放射组学特征能够从影像图像中提取,如基于大小和形态的特征、描述图像直方图强度以及描述体素之间相互关系(如灰度共生矩阵(gray-level co-occurrencematrix, GLCM)、行程矩阵(run length matrix, RLM)、区域大小矩阵(size zone matrix, SZM)及邻近灰度差别矩阵(neighborhood gray tone difference matrix, NGTDM)等派生的纹理)。影像图像经过小波分析和高斯拉普拉斯算子(wavelet and Laplacian of Gaussian, LoG)滤过后提取纹理信息,并且形成分形特征(fractal features)^[12, 14-16]。放射组学特征不仅提供了一个客观和定量的方法来评估肿瘤表型,还在肿瘤应用的诸多方面具有诸多潜力。目前,国内外学者利用放射组学对消化道肿瘤的研究主要集中在肿瘤组织鉴别、肿瘤分期、疗效评价和预后评估等方面。

1. 放射组学对消化道肿瘤组织的鉴别

放射组学特征亦被证实有助于鉴别病变良恶性、组织分化。最早于 90 年代,基于 MRI 二维 T₁WI、T₂WI 图像的 GLCM 纹理分析用于鉴别脑组织、水肿、脑脊液及灰白质、脑肿瘤^[17]。Petkovska 等^[18]学者的研究表明基于 CECT 图像的 GLCM 纹理分析能够精确鉴别良恶性结节,而三位有经验的放射专家凭视觉观察对其判断良恶性感到很困难。如果结合形

状、大小及直方图分析能够大大提高对良恶性结节的鉴别准确性。

此外, Xu 等^[19]学者的研究通过计算机辅助诊断系统联合基于 CT 和 PET 的纹理分析对多种肿瘤进行良恶性鉴别。恶性肿瘤的¹⁸F-FDG 摄取较良性肿瘤更不均匀、更加多样化。和病理学诊断进行比较,纹理分析方法诊断的敏感度、特异度、符合率均>75%。Hayano 等^[20]在结肠癌的研究中,结肠癌的分形维度较正常肠管明显增高。

2. 放射组学对消化道肿瘤分期

许多放射组学特征已经被证实能够区分早期和进展期肿瘤。例如,在一项基于 PET 放射组学的研究中^[21],40 例食管癌患者按照第 7 版美国抗癌联合会(the American Joint Committee on Cancer, AJCC)进行分期。发现 SUVmax, GLCM-熵(entropy)和 GLCM-能量(energy)与 T、N 分期密切相关。特别是当 GLCM-熵值>4.70 时,能够准确辨别 II b 期及其以上的分期。Liang 等^[22]学者研究了基于 CT 图像的影像组学特征对结直肠分期的价值,研究结果显示,基于 16 个参数的影像组学特征对区分 I ~ II 期和 III ~ IV 期结直肠癌的敏感度为 0.629,特异度为 0.874,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)下面积为 0.792。该研究结果提示影像组学分析可作为结直肠术前分期的一个重要的辅助手段。

3. 放射组学对消化道肿瘤疗效评价

基于 MRI 图像直方图强度的放射组学特征对评价肿瘤疗效具有潜在的应用价值^[23-26]。Nie 等^[27]通过对放化疗前 48 例直肠癌患者的 MRI 图像的研究结果表明, T₂ 加权成像(T₂ weighted imaging, T₂WI)、平均表观扩散系数(mean apparent diffusion coefficient, mean-ADC)、动态增强磁共振成像(dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)图像的纹理特征有利于区分病理完全缓解组(pathological complete response, pCR)和非完全缓解组(non-pCR)。Chidambaram 等^[23]通过对 78 例直肠癌患者术前、放化疗(chemoradiation treatment, CRT)前的多体素 ADC 直方图参数[ADC 体素分布范围、峰度

(kurtosis)、偏度(skewness)]分析,并与术后病理及放化疗结果对照,其结果表明偏度与肿瘤分级显著相关;治疗前肿瘤体积与病理完全缓解显著相关。Nougaret 等^[24]学者用体素不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)和 ADC 直方图分析方法分析了 31 例直肠癌患者 CRT 疗效,其研究结果表明:缓慢扩散系数(D)和 ADC 值能够区别疗效反映良好组与反映差组;但直方图指标并不能很好地评价疗效反应。Zhang 等^[28]通过建立多变量模型来预测 20 例食道癌患者放化疗疗效反应,他们发现放射组学特征对疗效预测显著优于最大 SUV 值,代谢活跃的肿瘤具有较大的体积和直径。上述研究为放射组学在肿瘤治疗疗效评估方面奠定了基础。

4. 放射组学对消化道肿瘤预后评估

基于 CT 图像的放射组学特征对肿瘤预后的评估具有重要价值^[12, 29-33]。Aerts 等^[12]学者的研究表明放射组学特征不仅能描述肿瘤内部异质性,还能预测肿瘤的预后。Parmar 等^[29]研究结果提示并不是所有的放射组学特征均能预测肿瘤患者的生存,一部分放射组学特征具有肿瘤特异性。Tixier 等^[30]研究观察到增强 CT(contrast-enhanced CT, CECT)上测得的肿瘤血流量与代谢活跃的肿瘤体积密切相关。因此,基于 CECT 的放射组学提供一种定量分析方法——由于血管生成引起的复杂的肿瘤表型。Hayano 等^[31]从 CECT 上提取分形维数(fractal dimension)来反映肿瘤异质性,分析其预测 HCC 患者生存率的价值,发现具有较长生存期的 HCC 患者在动脉期 CECT 图像上具有较低的分形维数。还有研究表明^[32]基于 CECT 的纹理异质性参数是独立于直肠癌原发灶分期之外的预测 5 年生存率的另一可靠指标。Giganti 等^[33]研究发现 CT 纹理分析对胃癌的预后评估具有重要价值,该研究的结果显示 CT 纹理参数(能量、熵、均方差、平均绝对偏差)与胃癌患者的生存时间相关。

此外,放射组学特征还能评估肿瘤的转移潜在危险。Huang 等^[34]运用放射组学模型预测结直肠癌淋巴结转移的概率,其回顾分析 326 例结肠癌患者资料发现,放射组学模型(包含 24 个特征)的预测结果与实际淋巴结转移有显著相关性,提示该放射组学模型针对结肠癌淋巴结转移具有很好的预测能力。Rao 等^[35]研究也发现 CT 纹理分析有助于预测异质性结直肠癌肝转移。Lubner 等^[36]发现结直肠癌肝转移瘤的 CT 纹理参数(熵、平均阳性像素值、像素标准差)与转移瘤的病理分级相关,其中熵还与肿瘤的临床预后相关。

问题及展望

近些年来,越来越多的研究表明了放射组学特征

在很大程度上与肿瘤生物学行为相关,初步证实了放射组学在辅助判断肿瘤疗效、预后以及鉴别肿瘤组织等方面的临床应用的可行性。目前放射组学的研究尚处于早期阶段,还存在许多问题:①放射组学特征获取模式、重建参数、分割阈值等没有标准、没有指南,存在很多不确定因素,势必会影响分析的准确性,需要进一步的规范统一。②可重复性差。众所周知,不同医疗机构之间、不同设备之间、不同商用处理软件的原理各不相同。这对放射组学特征的稳定提出巨大挑战。这也需要多个国家、多个医疗机构、多个学科的工作人员齐心协力来解决上述问题。但我们相信,随着医学影像设备、计算机技术的发展,放射组学必能在不久的将来为临床肿瘤学乃至医学各个方面的发展带来一场举世瞩目的革命。

参考文献:

- [1] Kurland BF, Gerstner ER, Mountz JM, et al. Promise and pitfalls of quantitative imaging in oncology clinical trials[J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(9): 1301-1312.
- [2] Buckler AJ, Bresolin L, Dunnick NR, et al. A collaborative enterprise for multi-stakeholder participation in the advancement of quantitative imaging[J]. Radiology, 2011, 258(3): 906-914.
- [3] 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.
- [4] 苏会芳, 周国锋, 谢传森, 等. 放射组学的兴起和研究进展[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(7): 553-556.
- [5] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges[J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(9): 1234-1248.
- [6] Parmar C, Rios VE, Leijenaar R, et al. Robust radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation[J]. Plos One, 2014, 9(7): 102-107.
- [7] Cunliffe A, Ili SG, Castillo R, et al. Lung texture in serial thoracic computed tomography scans: correlation of radiomics-based features with radiation therapy dose and radiation pneumonitis development[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91(5): 1048-1056.
- [8] Vallières M, Freeman CR, Skamene SR, et al. A radiomics model from joint FDG-PET and mri texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities[J]. Phys Med Biol, 2015, 60(14): 5471-5496.
- [9] Baumann M, H? Ischer T, Begg AC. Towards genetic prediction of radiation responses: estro's genepi project[J]. Radiother Oncol, 2003, 69(2): 121-125.
- [10] Segal E, Sirlin CB, Ooi C, et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(6): 675-680.
- [11] Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(13): 5213-5218.
- [12] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4006.

- [13] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [14] Thibault G, Fertil B, Navarro C, et al. Shape and texture indexes application to cell nuclei classification[J]. *Internat J Pattern Recogn Artif Intellig*, 2013, 27(1): 155-167.
- [15] Rahmim A, Schmidtlein CR, Jackson A, et al. A novel metric for quantification of homogeneous and heterogeneous tumors in pet for enhanced clinical outcome prediction[J]. *Phys Med Biol*, 2015, 61(1): 227-242.
- [16] Davnall F, Yip CSP, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice[J]. *Insights Imaging*, 2012, 3(6): 573-589.
- [17] Lerski RA, Straughan K, Schad LR, et al. MR image texture analysis—an approach to tissue characterization[J]. *Magn Reson Imaging*, 1993, 11(6): 873-887.
- [18] Petkovska I, Shah SK, McNittgray MF, et al. Pulmonary nodule characterization: a comparison of conventional with quantitative and visual semi-quantitative analyses using contrast enhancement maps original research[J]. *Eur J Radiol*, 2006, 59(2): 52-244.
- [19] Rui X, Kido S, Suga K, et al. Texture analysis on 18F-FDG PET/CT images to differentiate malignant and benign bone and soft-tissue lesions[J]. *Ann Nucl Med*, 2014, 58(9): 95-99.
- [20] Hayano K, Tian F, Kambadakone AR, et al. Texture analysis of non-contrast-enhanced computed tomography for assessing angiogenesis and survival of soft tissue sarcoma[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2015, 39(4): 607-612.
- [21] Dong X, Xing L, Wu P, et al. Three-dimensional positron emission tomography image texture analysis of esophageal squamous cell carcinoma: relationship between tumor 18F-Fluorodeoxyglucose uptake heterogeneity, maximum standardized uptake value, and tumor stage[J]. *Nucl Med Commun*, 2012, 34(1): 40-46.
- [22] Liang C, Huang Y, He L, et al. The development and validation of a CT-based radiomics signature for the preoperative discrimination of stage I ~ II and stage III ~ IV colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 31401-31412.
- [23] Chidambaram V, Brierley JD, Cummings B, et al. Investigation of volumetric apparent diffusion coefficient histogram analysis for assessing complete response and clinical outcomes following preoperative chemoradiation treatment for rectal carcinoma[J]. *Abdom Radiol*, 2016, 22(21): 1-9.
- [24] Nougaret S, Vargas HA, Lakhman Y, et al. Intravoxel incoherent motion-derived histogram metrics for assessment of response after combined chemotherapy and radiation therapy in rectal cancer: initial experience and comparison between single-section and volumetric analyses[J]. *Radiology*, 2016, 280(2): 446-454.
- [25] Ma X, Zhao X, Ouyang H, et al. Predictive value of diffusion-weighted imaging histogram in evaluation of the response to radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2014, 36(12): 905-909.
- [26] Jeong YY, Mitchell DG, Hann HW, et al. Hepatocellular carcinoma after systemic chemotherapy: gadolinium-enhanced MR measurement of necrosis by volume histogram[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2001, 25(4): 624-628.
- [27] Nie K, Shi L, Chen Q, et al. Rectal cancer: assessment of neoadjuvant chemoradiation outcome based on radiomics of multiparametric MRI[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(21): 5256-5264.
- [28] Zhang H, Tan S, Chen W, et al. Modeling pathologic response of esophageal cancer to chemoradiotherapy using spatial-temporal 18F-FDG PET features, clinical parameters, and demographics[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(1): 195-203.
- [29] Parmar C, Leijenaar RT, Grossmann P, et al. Radiomic feature clusters and prognostic signatures specific for lung and head & neck cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11044.
- [30] Tixier F, Groves AM, Goh V, et al. Correlation of intra-tumor 18F-FDG uptake heterogeneity indices with perfusion CT derived parameters in colorectal cancer[J]. *Plos One*, 2014, 9(6): 159.
- [31] Hayano K, Yoshida H, Zhu AX, et al. Fractal analysis of contrast-enhanced CT images to predict survival of patients with hepatocellular carcinoma treated with sunitinib[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(8): 1996-2003.
- [32] 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[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(4): 796-802.
- [33] Giganti F, Antunes S, Salerno A, et al. Gastric cancer: texture analysis from multidetector computed tomography as a potential preoperative prognostic biomarker[J]. *Eur Radiol*, 2016. DOI: 10.1007/s00330-016-4540-y.
- [34] 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]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2157-2164.
- [35] Rao SX, Lambregts DM, Schnerr RS, et al. Whole-liver ct texture analysis in colorectal cancer: does the presence of liver metastases affect the texture of the remaining liver[J]. *United Eur Gastroenterol J*, 2014, 2(6): 530-538.
- [36] Lubner MG, Stabo N, Lubner SJ, et al. CT Textural analysis of hepatic metastatic colorectal cancer: pre-treatment tumor heterogeneity correlates with pathology and clinical outcomes[J]. *Abdom Radiol*, 2015, 40(7): 1-7.

(收稿日期: 2017-01-03)