

· 影像组学专题 ·

基于治疗前 MR-DWI 影像组学预测肺癌化疗疗效的初步研究

蒋洁智, 丁莹莹, 李振辉

【摘要】 目的:探讨基于磁共振扩散加权成像(DWI)的影像组学对肺癌化疗疗效的预测价值。**方法:**回顾性搜集连续 30 例经病理证实的肺癌患者的病例资料,根据第二周期化疗后肿瘤最大径退缩率、按 RECIST 标准将患者分为治疗有效组(16 例)和无效组(14 例)。提取所有患者的化疗前 ADC 图像($b=600, 800$ 和 1000s/mm^2),应用影像组学方法,在每种 b 值的 ADC 图像上提取病灶的 19985 个特征,采用 Lasso 进行降维和建模。采用受试者工作特征曲线(ROC)计算三种 b 值模型预测化疗疗效的诊断效能,并采用 DeLong 检验比较三种曲线的曲线下面积(AUC)。**结果:**30 例中有效组 16 例、无效组 14 例。基于 $b=600\text{s/mm}^2$ 的 ADC 图像的影像组学特征所建立的模型,其 AUC、诊断敏感度和特异性分别为 0.875、0.895 和 0.750;基于 $b=800\text{s/mm}^2$ 的 ADC 图像,其相应的 AUC、诊断敏感度和特异度分别为 0.924、0.947 和 0.938,基于 $b=1000\text{s/mm}^2$ 的 ADC 图像,相应的 AUC、诊断敏感度和特异度分别为 0.918、0.895 和 0.875。三种 b 值的 AUC 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**基于 MR-DWI 的影像组学可在治疗前对肺癌化疗疗效作出准确预测。

【关键词】 肺肿瘤; 扩散加权成像; 磁共振成像; 影像组学; 化学治疗

【中图分类号】 R445.2; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)12-1221-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.12.003

DWI-based radiomics for predicting response of lung cancer to chemotherapy: a pilot study JIANG Jie-zhi, DING Ying-ying, LI Zhen-hui. Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650118, China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of radiomics for DWI in prediction of treatment response of lung cancer to chemotherapy. **Methods:** Thirty patients with lung cancer confirmed by pathology were enrolled retrospectively. According to the RECIST, all patients were divided into good response group (GR) and poor response group (PR) based on tumor maximum diameter shrinkage rate after the second cycle of chemotherapy. ADC imaging ($b=600, 800$ and 1000s/mm^2) were collected, and radiomics features were further extracted and analyzed. In total, 19985 radiomics features were extracted in the ADC imaging for each patient, respectively. The absolute shrinkage and selection operator (Lasso) was adopted in feature selection and used in the process of building the classifier model. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the capability of the three model to predict GR. **Results:** The AUC, sensitivity and specificity of the radiomics model based on the ADC imaging ($b=600\text{s/mm}^2$) for GR prediction were 0.875, 0.895 and 0.750. The AUC, sensitivity and specificity of the radiomics model based on the ADC imaging ($b=800\text{s/mm}^2$) for GR prediction were 0.924, 0.947 and 0.938. The AUC, sensitivity and specificity of the radiomics model based on the ADC imaging ($b=1000\text{s/mm}^2$) for GR prediction were 0.918, 0.895 and 0.875. The AUCs among the three groups had no difference ($P>0.05$). **Conclusion:** It is possible to predict response of lung cancer to chemotherapy based on the radiomics of pretreatment DWI.

【Key words】 Lung neoplasms; Diffusion weighted imaging; Magnetic resonance imaging; Radiomics; Chemotherapy

肺癌是当今世界范围癌症发病率首位,是癌症导致死亡的主要原因^[1]。70%以上的肺癌发现时已为晚期,化学治疗是晚期患者的主要治疗手段,因此,准确、及时和有效的疗效判断、对临床制定个体化治疗方案及预测预后有着至关重要的作用^[2]。扩散加权成像(DWI)是一种常规的功能 MRI 技术,已成为肺癌化疗疗效评价和预后判断的重要手段^[3]。但是这种功能成像技术还无法达到精准医学影像的标准,还不能够达

到全面、及时和准确地反映化疗药物对肿瘤的作用和疗效的要求^[4]。尤其是在对于个性化靶向治疗所需的信息,以及精准医疗所需要的分子和基因水平的生物学信息方面尚无法达到要求,因此,越来越多的学者关注影像组学在肿瘤诊疗的临床和转化研究^[5]。

影像组学是从多种影像图像(如 CT、MRI 或 PET 等)中提取大量的多维数据,并采用高通量定量分析方法,以得到高保真的目标信息,从而综合评价肿瘤的异质性,进而为肿瘤疗效的判断和预测提供重要信息^[6]。笔者拟探讨基于治疗前 DWI 的影像组学对肺癌患者化疗疗效的预测价值,从而为临床治疗决策提供更为精准的依据。

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:蒋洁智(1987—),男,云南洱源人,硕士,主治医师,主要从事胸部肿瘤影像诊断工作。
通讯作者:李振辉, E-mail: lizhenhui621@qq.com
基金项目: 云南省应用基础研究(昆医联合专项 2017FE467—084)

材料与方法

1. 一般资料

将本院 2012 年 2 月—2013 年 1 月因无法手术而接受化疗的 30 例肺癌患者纳入研究。所有病例治疗前均经穿刺或纤维支气管镜取材活检病理证实,其中鳞癌 11 例、腺癌 9 例、小细胞癌 8 例、不能进一步确定组织学分型的非小细胞癌 2 例。30 例中男 22 例,女 8 例,平均年龄 58.13。

2. 化疗方案及化疗疗效评价

30 例患者的化疗方案包括顺铂+紫杉醇、顺铂+VP-16、顺铂(或卡铂)+吉西他滨方案和顺铂+环磷酰胺方案。根据 RECIST 标准,以第二周期化疗后相对于化疗前肿瘤最大径变化率来评估治疗效果:完全缓解(complete response,CR):肿块完全消失;部分缓解(partial response,PR):肿块直径减少 $\geq 30\%$;进展(progressive disease,PD):肿块直径增加 $\geq 20\%$;稳定(stable disease,SD):肿块直径减少 $< 30\%$ 或者增加 $< 20\%$ ^[3]。将 CR 和 PR 的患者纳入治疗有效组,SD 和 PD 的患者纳入治疗无效组。

3. 磁共振扫描参数

使用 Siemens 1.5T Avanto 超导型磁共振扫描仪及高分辨相控振体部线圈。常规检查序列包括 T₁WI、T₂WI 及 DWI,扫描序列及参数如下。横轴面 T₁WI:TR 4.09 ms,TE 2.26 ms,层厚 6 mm,层间距 1.2 mm,视野 256 mm $\times$ 224 mm,激励次数 1;横轴面 T₂WI:TR 3500 ms,TE 74 ms,层厚 6.0 mm,层间距 1.2 mm,视野 320 mm $\times$ 320 mm,激励次数 1;DWI:采用呼吸导航单次激发平面回波成像^[3],b 值取 0、600、800 和 1000 s/mm²,TR 3800 ms,TE 71 ms,层厚 6.0 mm,层间距 1.2 mm,激励次数 2,视野 380 mm $\times$ 350 mm。

4. 图像后处理

将所有扫描原始图像传送到 Siemens Sygno 工作站,使用工作站自带的图像分析软件对数据进行后处理,获得 DWI 图和表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)图。由一位有 11 年胸部影像诊断经验的医师使用 Image J 软件(d 1.47),结合 T₂WI 和 DWI 图像,选取病灶最大层面,在 ADC 图像上手工勾画感兴趣区(region of interest,ROI)进行数据提取和分析(图 1~2)。

5. 影像组学特征的提取、降维和建模

使用 Matlab 2013a(Mathworks, Natick, MA, USA)软件,每个病灶提取 19985 个二维影像组学特征。这些影像组学特征包括以下四组:一阶统计学特征、外形大小特征、纹理特征和小波特征。在降维之

前,计算所有特征两两之间的皮尔逊相关系数,随机从相关系数大于 0.9 的每对特征选择一个,去除另外一个,以此类推,排除冗余特征。采用了 Lasso 软件进行降维,降维后各组 b 值图像的特征数:b=600s/mm² 组,1437 个;b=800s/mm² 组,1546 个;b=1000s/mm² 组,1428 个。随后采用 Lasso 软件建模,为避免过拟合,限制建模特征个数不大于 5 个。

6. 统计学分析

采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic,ROC)分析三种 b 值影像组学模型预测化疗疗效的诊断效能,计算曲线下面积(area under curve,AUC)、敏感度和特异度,并采用 DeLong 检验比较三种曲线的 AUC 值的差异。Lasso 降维和建模、ROC 曲线评价模型预测效能均使用 R-3.4.0 平台。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 基本病例资料

按 RECIST 标准,本研究中治疗有效组有 16 例,无效组 14 例。两组的基本临床资料见表 1。

表 1 一般人口学资料和临床资料

特征	有效组	无效组	P 值
男/女	11/5	11/3	0.560
平均年龄(年)	59.1 $\pm$ 9.6	57.0 $\pm$ 9.9	0.197
原发灶位置(例)			0.352
左肺上叶	7	5	
左肺下叶	4	2	
右肺上叶	2	3	
右肺中叶	1	0	
右肺下叶	2	4	

2. 影像组学模型的诊断价值

基于 b=600s/mm² 的 ADC 图像(b600 组)上的影像组学特征所建立的模型,预测肺癌化疗有效的 AUC(图 3)、敏感度和特异度分别为 0.875(95% CI: 0.7615~0.9885)、0.895 和 0.750;基于 b=800s/mm² 的 ADC 图像(b800 组)上的影像组学特征所建立的模型,预测肺癌化疗有效的 AUC(图 3)、敏感度和特异度分别为 0.924(95% CI: 0.8195~1.0000)、0.947 和 0.938;基于 b=1000s/mm² 的 ADC 图像(b1000 组)上的影像组学特征所建立的模型,预测肺癌化疗有效的 AUC(图 3)、敏感度和特异度分别为 0.918(95% CI: 0.8182~1.0000)、0.895 和 0.875。

b600 组与 b800 组的影像组学模型的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z=0.739, P=0.459$);b600 组与 b1000 组的影像组学模型的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z=0.516, P=0.605$);b800 组与 b1000 组的影像组学模型的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z=0.090, P=0.928$)。

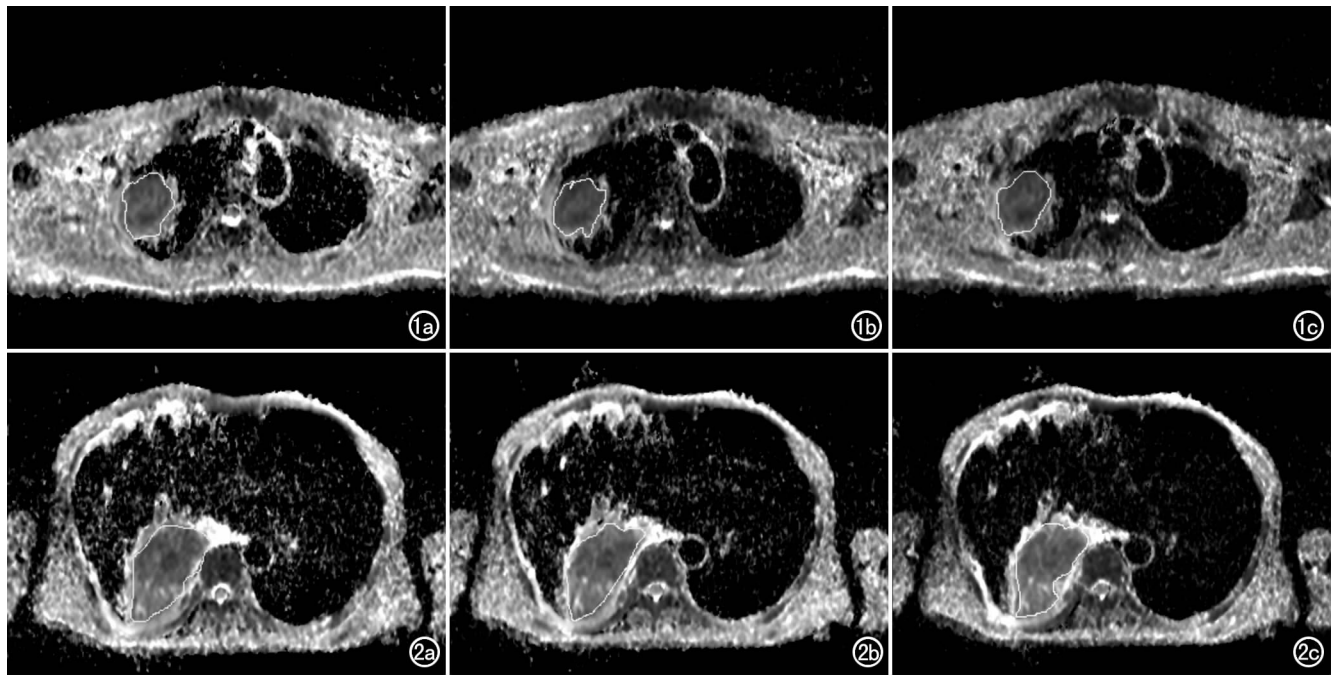


图 1 治疗有效组患者,男,62 岁,右肺上叶腺癌,采用紫杉醇+顺铂的化疗方案,化疗前行 DWI 检查,选取病灶最大层面,在 ADC 图像上手工勾画 ROI,获取病灶的相关信息。a) $b=600\text{s/mm}^2$; b) $b=800\text{s/mm}^2$; c) $b=1000\text{s/mm}^2$ 。图 2 治疗无效组患者,男,68 岁,右肺下叶鳞癌,采用紫杉醇+卡铂化疗方案进行化疗,化疗前行 DWI 检查,选取病灶最大层面,在 ADC 图像上手工勾画 ROI,获取病灶的相关信息。a) $b=600\text{s/mm}^2$; b) $b=800\text{s/mm}^2$; c) $b=1000\text{s/mm}^2$ 。

讨 论

影像学的发展已趋向于对肿瘤图像进行自动化数据特征分析及高通量特征提取,即影像组学。影像组学通过大量自动化数据特征化算法,将感兴趣区的影像数据转化为具有高分辨率的可发掘的特征空间数据,如果能够对隐含信息进行解码,揭示其内所包含的细胞学、生理学和遗传学等方面的信息,对临床医学具有重大意义^[8],尤其是在预测肿瘤对治疗的反应及其发展和进展情况方面,对临床医师制定和调整治疗方案具有重要参考价值。本研究初步探索了基于治疗前

MR DWI 的影像组学分析在预测肺癌化疗疗效中的应用价值,研究结果显示影像组学定量特征对肺癌化疗疗效有一定预测价值。

本研究的前期研究中发现 ADC 值变化率预测肺癌化疗疗效的 AUC 为 0.822,且以 ADC 值变化率 8.5%作为诊断阈值时,其预测的敏感度为 85.7%、特异度为 72.9%^[3]。本研究结果与前期研究结果基本一致,但通过基于患者治疗前 ADC 图的影像组学分析,发现影像组学特征所建立的模型预测肺癌化疗疗效的诊断效能更高,AUC、敏感度及特异度均高于单独 ADC 值。这提示了影像组学定量特征分析相较于单纯功能成像的优势所在。国外亦有研究结果表明,影像组学作为从图像中基于多参数数据分析的方法发掘出图像特征可作为肺癌疗效预测的新的生物标记物,以帮助临床医生制定个性化治疗方案并及时有效地监测治疗效果^[9-10]。Hunter 等^[9]通过搜集非小细胞肺癌患者放疗前 CT 图像资料建立定量图像特征模型,准确的预测了治疗后肿瘤的退缩情况,并为肺癌的治疗评估和生存率预测提出了新的指标。Mattonen 等^[10]对比了肿瘤放疗专家定性诊断与影像组学定量特征在预测肺癌放疗效果和复发中的准确性,研究结果证实影像组学的预测结果在整个随访期内与临床医师评价基本一致。上述研究和本研究的结果共同提示影像组学可为肺癌疗效的预测、评价及患者的预后评估等方面提供诊断依据和指导。

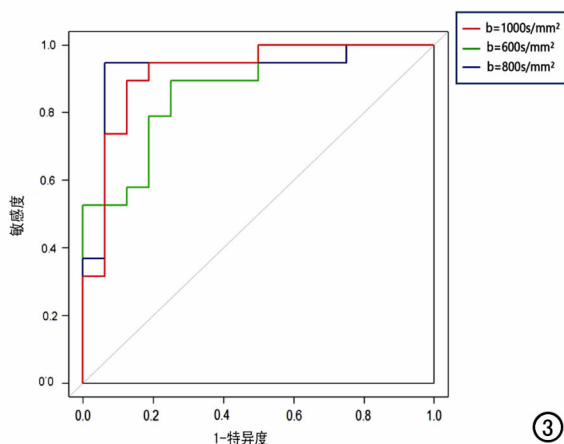


图 3 基于治疗前 3 种 b 值 ADC 图上病灶的影像组学特征所建模型预测肺癌化疗疗效的 ROC 曲线。

相对于传统评价方法,影像组学特征信息指导下的疗效评价价值更大^[3]。本研究结果显示,基于治疗前 ADC 图的影像组学特征所建立的模型在预测肺癌化疗疗效时,ROC 曲线的 AUC 可达 0.924,明显高于传统的评价方法。首先,本研究利用 ADC 图上的影像组学特征建立模型,具有无创、简单和快捷的优点,而且可对患者进行多次重复扫描,对于疗效的动态监测具有显著优势;其次,相对于单纯 ADC 值,影像组学特征所建立的模型可以提供更加全面的肿瘤相关信息,可反映整个肿瘤的生物学特性以及肿瘤的异质性,并从医学影像中挖掘更多的信息并将其量化,为制定和调整个体化治疗方案提供更有价值的参考信息。

本研究结果显示,基于 3 种不同 b 值 ADC 图像上的影像组学特征对预测肺癌化疗疗效均具有较高的诊断价值,ACU 值为 0.875~0.924。虽然三种 b 值间 AUC 的差异无统计学意义,但 $b=800\text{s/mm}^2$ 时,影像组学特征预测肺癌化疗疗效的 AUC 值最大。而这与先前的一些研究结果并不相同^[3]。有研究报道, $b=600\text{s/mm}^2$ 时 ADC 值预测肺癌化疗疗效的价值最大^[3]。我们的前期研究显示, $b=600\text{s/mm}^2$ 时的 ADC 值预测肺癌化疗疗效的价值高于 $b=800\text{s/mm}^2$ 的 ADC 值的预测价值。这种差异提示对于不同的影像学方法,最佳预测值时的 b 值可能不同。因此,今后的研究需进一步探索基于何种 b 值 ADC 图像的影像组学分析的价值最大。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为初步探索性研究,样本量较小,需要大样本的研究。其次,因为样本量的限制,本研究仅建立了模型,未对模型进行验证。但本研究显示基于 ADC 图的影像组学特征分析在预测肺癌化疗早期疗效方面具有较大优势,预

期能提高其对肺癌精准治疗疗效预测的价值,但仍需进一步研究。

总之,作为一项初步研究,本研究结果提示基于 DWI 的影像组学分析可在治疗前对肺癌化疗疗效作出准确预测,对肺癌的个体化治疗具有重要意义。

参考文献:

- [1] 王庆生,陈万青. 癌症防治策略的探索与分析[J]. 中国医学前沿杂志,2016,8(7):13-16.
- [2] 张周芳. 肺癌化疗疗效评估的影像学方法及进展[J]. 医学影像学杂志,2015,25(3):533-536.
- [3] 蒋洁智,李鹏,李卓琳,等. 磁共振扩散加权成像早期预测肺癌化疗疗效的价值[J]. 放射学实践,2014,29(8):929-932.
- [4] Lee G, Lee HY, Park H, et al. Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: state of the art[J]. Eur J Radiol, 2017, 86(1): 297-307.
- [5] 冯晓源. 精准医疗,影像先行[J]. 中华放射学杂志,2016,50(1):1-2.
- [6] 李振辉,李鹏,张大福. 放射组学在消化道肿瘤中的应用[J]. 放射学实践,2017,32(3):298-301.
- [7] Kang H, Lee HY, Lee KS, et al. Imaging-based tumor treatment response evaluation: review of conventional, new, and emerging concepts[J]. Korean J Radiol, 2012, 13(4): 371-390.
- [8] 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.
- [9] Hunter LA, Chen YP, Zhang L, et al. NSCLC tumor shrinkage prediction using quantitative image features[J]. Comput Med Imaging Graph, 2016, 49(?): 29-36.
- [10] Mattonen SA, Palma DA, 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.

(收稿日期:2017-10-31 修回日期:2017-11-25)