

- [5] Niyonkuru A, Bakari KH, Lan X. ^{18}F -Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose PET/computed tomography evaluation of lung cancer in populations with high prevalence of tuberculosis and other granulomatous disease[J]. PET Clin, 2018, 13(1):19-31.
- [6] 史张, 刘崎. 影像组学技术方法的研究及挑战[J]. 放射学实践, 2018, 6(33):633-636.
- [7] Yang X, He J, Wang J, et al. CT-based radiomics signature for differentiating solitary granulomatous nodules from solid lung adenocarcinoma[J]. Lung Cancer, 2018, 125:109-114.
- [8] Wilson R, Devaraj A. Radiomics of pulmonary nodules and lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(1):86-91.
- [9] Hu Y, Zhao X, Zhang J, et al. Value of ^{18}F -FDG PET/CT radiomic features to distinguish solitary lung adenocarcinoma from tuberculosis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(1):231-240.
- [10] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(2):328-354.
- [11] Takeuchi S, Khiewvan B, Fox PS, et al. Impact of initial PET/CT staging in terms of clinical stage, management plan, and prognosis in 592 patients with non-small-cell lung cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(5):906-914.
- [12] Deppen S, Putnam JB Jr, Andrade G, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in a region of endemic granulomatous disease[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 92(2):428-432.
- [13] Li Y, Su M, Li F, et al. The value of ^{18}F -FDG-PET/CT in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules in areas with a high incidence of tuberculosis[J]. Ann Nucl Med, 2011, 25(10):804-811.
- [14] Sathekge MM, Maes A, Pottel H, et al. Dual time-point FDG PET-CT for differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules in a TB endemic area[J]. S Afr Med J, 2010, 100(9):598-601.
- [15] 古嘉媚, 任云燕, 陈小慧, 等. 肿块型活动性肺结核的 ^{18}F -FDG-PET/CT 影像表现及其与肺癌的鉴别[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(1):49-55.
- [16] 马均, 朱莉贞, 潘毓莹. 结核病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006:85-86.

(收稿日期:2020-11-04 修回日期:2021-01-20)

· 影像组学 ·

食管癌影像组学研究

彭慧 综述 冯峰 审核

【摘要】 食管癌是全球常见恶性肿瘤之一,准确诊断及精准治疗至关重要。影像组学通过分析从医学影像中提取的病灶高通量影像特征,在食管癌的临床分期、放化疗疗效评价及预后预测等方面提供了多参数定量数据,指导临床诊断和预后。本文就影像组学在食管癌中的研究现状与进展予以综述。

【关键词】 食管肿瘤;影像组学;肿瘤异质性;基因组学

【中图分类号】 R735.1; R814.42; R445.2; R394 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)06-0706-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.06.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



食管癌是全球第七大常见肿瘤疾病,也是第六大癌症死亡原因^[1]。由于起病隐匿,大约一半食管肿瘤患者诊断时已为中晚期,错过了最佳手术切除时机,大部分患者通常采取放化疗为主的综合治疗^[2]。如何早期诊断、准确分期及合理治疗使患者最大获益成为研究热点。肿瘤发展过程中由于基因、生理微环境和生活方式等个体化差异存在高度异质性。常规影像诊断方式如食管钡餐造影、CT、MRI 以及 PET/CT 在食管癌临床分期、放化疗疗效评估和预后预测等方面有重

要指导作用,但对于食管肿瘤异质性研究仍存在一定局限性。新兴影像组学(Radiomics)能更好地描述肿瘤本身异质性及生物学特性^[3],在一定程度上弥补了常规影像诊断方法的不足,对于个体化治疗方案制定及调整至关重要。

影像组学

1. 影像组学概念和特征

疾病的变化是由患者个体的基因、生理微环境、生活方式和生存环境等诸多因素共同决定的。若在常规影像学诊断基础上通过深度挖掘数据,寻找出疾病内涵特征,反映人体组织、细胞和基因水平的变化,将会对临床医学产生一定影响。基于这一理论,影像组学应运而生^[4]。2012 年,荷兰学者 Lambin^[5]首次提出

作者单位:226000 江苏,南通大学附属肿瘤医院

作者简介:彭慧(1995—),女,安徽临泉县人,硕士研究生,主要从事食管影像学诊断、研究工作。

通信作者:冯峰, E-mail: drfengfeng@163.com

基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(BK20161291);南通市科技局基础研究项目(JC2018027)

影像组学概念,其思想来源于肿瘤异质性。Kumar 等^[6]将影像组学定义为“高通量地从 CT、MRI 和 PET 中提取并分析大量高级的定量影像学特征”。影像组学包括图像采集与重建、图像分割与渲染、特征提取与鉴定、数据库和数据共享以及个体数据分析 5 个步骤。

影像组学特征包括形态特征、语义特征及纹理特征等。形态特征是通过计算感兴趣区域(regions of interests, ROI)描述肿瘤特征,其中常用的有紧密度、三维直径、球形不均匀度、球形度、表面积和体积等。常用语义特征有尺寸、形状、位置、血管分布、毛刺和坏死等。但是,形态特征及语义特征并不涉及肿瘤的异质性,纹理特征却可获得更多关于肿瘤异质性的信息^[7]。纹理分析通过计算病灶图像纹理特征反映了图像中微观异质性的程度,而异质性往往也是区别肿瘤与正常组织或良性病变的重要特征之一。基于影像学图像肿瘤异质性,通过定量分析其与肿瘤生物学特性的关系可以为癌症患者的诊疗提供重要信息。不同的纹理分析方法被用来量化肿瘤的异质性,包括基于模型、基于结构和基于统计的方法,其中最常用的是统计法,其一阶特征基于直方图分析包括平均、最小和最大强度、标准偏差、偏度和峰度等;二阶特征基于共生矩阵包括灰度共生矩阵(grey-level co-occurrence matrices, GLCM)、灰度游程步长矩阵(grey-level run length matrices, GLRLM)等。GLCM 又包括熵、能量、对比度、均匀性、相异性和相关性等;高阶特征包括邻域灰度差值矩阵(neighborhood graytone difference matrix, NGTDM)、灰度区域大小矩阵(gray-level size zone matrix, GLSZM)等^[8-10]。影像组学特征提供了潜在肿瘤生物学和行为的额外信息预测,这些特征可单独使用或与其他相关病理数据、基因组数据等一起使用,反映肿瘤表型、预测治疗反应和预后。

2. ROI 勾画

影像组学分析是基于体素在预定义的 ROI 中的空间排列,准确的 ROI 勾画将决定正确的特征提取。由于提取方式不精确,除肿瘤区域以外的成分如水肿、空气、伪影等也可能被提取出来,造成靶区勾画的不确定性,所以如何进行病灶靶区的勾画在食管癌影像组学研究中十分重要。目前暂无食管癌 ROI 勾画具体标准,应用较多的为病灶全体积和单一最大层面两种勾画方法,通过目视检查原发肿瘤范围,手动调整感兴趣的区域,排除食管腔内气体及病灶邻近的水、空气、脂肪及正常组织,以避免与邻近的非肿瘤结构或其他类型病变重叠,尽量减小误差^[11,12]。食管癌全体积 ROI 勾画包括了肿瘤的实性成分、囊性成分、坏死成分等,可以更全面的反映食管癌的病理生理情况,提供一个更具代表性的肿瘤异质性评估,但是耗时较长,操

作较复杂。食管癌最大层面上的 ROI 勾画操作简便,节约时间便于研究和应用,但是由于食管为空腔脏器,且食管癌形状多不规则,只选择病变最大层面可能无法代表其实际形状,在全病灶分析方面会有所欠缺^[13,14]。一项直肠癌影像组学研究显示从 T₂ 加权中通过全体积及最大层面两种方法中提取病灶影像组学参数在评价预后时无统计学差异^[15]。因此,两种不同的 ROI 勾画方式在食管癌影像组学分析中是否存在差异还有待进一步研究。

影像组学在食管癌中应用

1. CT 影像组学在食管癌中的应用

CT 是食管癌临床分期、放化疗疗效评估和预后预测常用影像学方法,主要反映食管肿瘤的形态学信息。近来研究表明基于 CT 图像影像组学可以提供额外的信息进一步量化食管肿瘤异质性。其中,CT 纹理分析是最为常用的 CT 影像组学分析方法。

T 分期:CT 是食管癌术前临床 T 分期的主要手段。食管癌 T 分期取决于食管病灶的侵犯深度及周围侵犯情况,与患者治疗方式的选择高度相关从而影响患者的预后。由于 CT 上食管壁的对比分辨率差,很难区分不同的组织层尤其是早期食管癌病灶较小,范围多局限于黏膜下层,临床主要靠内镜或手术病理确定分期。常规 CT 上食管癌侵犯外膜诊断为 T₃ 期,脂肪间隙消失并侵犯邻近结构诊断为 T₄ 期食管癌,而食管周脂肪因人而异导致确定肿瘤 T₃ 或 T₄ 期有时存在困难。贾明选等^[16]利用常规平扫及增强 CT 诊断食管癌,结果显示 T₁₋₂ 期准确率为 66.67%, T₃ 期和 T₄ 期准确率分别为 77.78%、96.30%。反映了常规 CT 依据形态学改变评价食管癌 T 分期尚存在一定局限性。研究报道 CT 影像组学可通过提取和量化图像特征诊断食管癌 T 分期。但是,影像组学 ROI 勾画也是基于常规 CT 图像,对于早期小病灶同样存在确定病灶范围困难的问题,临床应用价值不大。目前研究主要集中在 ≤T₂ 和 >T₂ 期。朱宗明等^[17]对 40 例食管癌患者进行胸部 CT 平扫及增强扫描,根据病理结果将 T₁₋₂ 期食管癌设为 A 组(21 例),T₃ 期食管癌设为 B 组(19 例),纹理分析后发现角二阶矩、逆差距、熵组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。Liu 等^[11]纳入了 73 例食管鳞癌患者,手动勾画 CT 平扫及增强图像最大层面的肿瘤 ROI,对 ROI 进行纹理分析后生成 6 个纹理参数,并将 T 分期分为两组(T₁₋₂ 组和 T₃₋₄ 组),结果显示基于平扫 CT 图像通过比较受试者操作特征(receiver-operating characteristic, ROC)、峰度和熵区分两组病例的曲线下面积(the area under the curve, AUC)分别为 0.652 和 0.653;基于

增强 CT 图像熵区分两组病例的 AUC 为 0.637。而三维勾画肿瘤 ROI 能更好的反映肿瘤的整体特征。Wu 等^[18]三维勾画 154 例食管鳞癌患者的动脉期增强 CT 图像的肿瘤 ROI, 研究发现基于 GLCM、GLRLM、GLSZM 等建立的多参数模型可以区分 T1-2 期和 T3-4 期食管癌, 其训练组 AUC 为 0.795, 验证组为 0.762。因此, CT 影像组学有助于鉴别 $\leq T2$ 和 $> T2$ 期食管癌, 但是目前文献报道较少, 不同于常规 CT 观察形态学变化影像组学采用定量参数判断食管癌 T 分期, 主要临床作用在于提供了常规 CT 之外的额外信息。在此基础之上, 两者联合提高食管癌 T 分期诊断准确率值得期待。

N 分期: 目前, CT 上仍以淋巴结短径 ≥ 10 mm 作为转移性淋巴结判定标准。然而, 以淋巴结大小来判断转移性淋巴结的阈值尚无确切定论。病理正常大小的淋巴结可能是恶性的, 而增大的淋巴结可能是炎性或反应性增生。因此, 在鉴别是否为淋巴结转移时使用客观定量指标来辅助判断很有必要。CT 影像组学可通过分析原发食管病灶 ROI 内像素灰度值分布模式及变化规律揭示病灶内潜在的病理异质性, 更好地鉴别及预测淋巴结转移。Liu 等^[11]手动勾画了 73 例食管鳞癌患者的 CT 增强图像肿瘤最大层面的 ROI, 通过纹理分析鉴别是否有淋巴结转移, 结果发现熵可以区分有无淋巴结转移, 相应 AUC 为 0.815。另一方面, 基于影像组学特征所建立的列线图预测模型可提高鉴别淋巴结转移的准确性。Shen 等^[19]分析 197 例食管癌患者的术前增强 CT 图像的肿瘤全体积 ROI, 构建基于影像组学特征的列线图模型, 比较 CT 报告和影像组学对淋巴结转移的诊断准确性, 结果显示 CT 报告的淋巴结转移数的准确率很低 (59%), 假阴性率偏高 (64%)。而根据筛选后所得的 13 个组学特征建立的列线图预测模型得到训练组的 AUC 为 0.806 (敏感度 67.9%, 特异度 82.7%); 验证组的 AUC 为 0.771 (敏感度 76.7%, 特异度 61.2%)。由此可见, CT 影像组学参数对鉴别淋巴结转移具有较高的诊断效能。

放化疗疗效评估: 食管癌放化疗后肿瘤细胞可发生凋亡、破裂、溶解等一系列改变, 从而使肿瘤细胞密度减低以及细胞内部特征发生改变, 通过影像组学可以反映肿瘤内部异质性的变化, 从而评价疗效。Yip 等^[20]对 31 例食管癌患者新辅助化疗前后的动脉期增强 CT 图像的纹理参数进行对比分析发现化疗后平均灰度强度、熵、峰度及直方图标准差这些参数下降, 均匀性增加, 并且较低的熵和较高的均匀性表明治疗后肿瘤内异质性较低, 因此认为 CT 纹理参数可作为食管癌治疗效果的预测性影像组学诊断指标。这些量化

指标的引入为食管癌疗效评价提供了更多的信息。Zhen 等^[21]利用支持向量机 (support vector machine, SVM) 和人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 算法建立治疗反应预测模型, 对 49 例食管鳞癌患者放化疗前的增强 CT 图像进行纹理分析, 根据实体瘤疗效评价标准评价肿瘤完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、稳定期疾病 (stable disease, SD) 和进展期疾病 (progressive disease, PD), 其中 CR 或 PR 患者被归类为应答者, 而 SD 或 PD 患者被归类为无应答者, 研究发现这两种模型可区分无应答者和应答者, AUC 分别为 0.818 和 0.927。

预后预测: CT 图像异质性分析也用于判断预后。研究^[22]纳入了 36 例食管癌患者, 对其治疗前后的动脉期增强 CT 图像的组学特征进行对比分析发现治疗后熵明显降低, 均匀性明显提高, 并且治疗后熵与 5 年生存率呈负相关。不足的是上述研究只提取了较少的纹理特征进行研究, 无法全面评估肿瘤的表型, 建立多参数预测模型可能更有助于提高预后预测的准确性。Yan 等^[23]提取了 61 例接受放疗的食管癌患者放疗前后的平扫 CT 图像纹理特征, 研究放疗前后 CT 纹理变化与生存率之间的关系, 将患者分为生存时间较短 (< 13 个月) 和生存时间较长 (> 36 个月) 两组, 结果得到患者放疗前后平均 CT 值变化的中位数为 3.43 HU, 放疗前后平均 CT 值降低幅度 < 3.43 HU 时存活率较高, 并且纹理特征与生存率的相关性分析发现治疗前后糙度和强度呈增加趋势的患者生存时间较长。以上研究提示定量组学分析有望补充常规 CT 对食管癌的预后预测。

2. PET/CT 影像组学在食管癌中应用

最大标准化摄取值 (maximum standardized uptake value, SUVmax) 是 ^{18}F -FDG PET/CT 图像分析中应用最广泛的参数之一, 已被证明对食管癌患者的临床分期、预后和疗效预测有价值。但是由于肿瘤坏死、细胞增殖、微血管密度和缺氧等因素的影响, 肿瘤内摄取 ^{18}F -FDG 通常不均一。因此, 肿瘤内异质性可能使 ^{18}F -FDG 摄取的准确评估复杂化, 并且从单一体素中提取的 SUVmax 不能表征整个肿瘤摄取 ^{18}F -FDG 的总活动性和异质性。最近, PET/CT 影像组学被提出用来表征肿瘤内 ^{18}F -FDG 摄取的异质性, 能提供比 SUVmax 更有用的信息。PET/CT 影像组学有助于量化肿瘤内 ^{18}F -FDG 的分布, 并且与其他空间图像信息如代谢性肿瘤体积、总病变糖酵解、肿瘤形态等在食管癌的诊断和治疗预测中具有一定的互补作用。

临床分期: 食管癌的治愈率和生存率与肿瘤壁侵袭、淋巴管受累和转移扩散高度相关。然而, 根据浸润

深度或淋巴结转移的临床诊断并不总是准确的,这增加了通过肿瘤-淋巴结转移分期系统来识别术后复发风险高的患者难度。研究表明 PET/CT 影像组学有助于提高食管癌分期的准确性。在一项基于的 PET/CT 影像组学研究^[24]自动勾画 40 例食管鳞癌患者术前 PET 图像肿瘤全体积 ROI 并手动调整,对其进行纹理分析,探索纹理分析、SUVmax 和肿瘤 TNM 分期的关系,结果发现 T 分期及 N 分期与 SUVmax、熵呈正相关,与能量呈负相关。此外,ROC 曲线显示熵可以预测 II 期以上肿瘤,最佳截断值 4.699, AUC 0.789,敏感度 77.8% (95%CI: 52.4~93.6),特异度 72.7% (95%CI: 49.8~89.3)。只有纹理特征是 II 期以上肿瘤显著预测因子。这一发现提示影像组学特征比常规 PET/CT 更好的协助临床进行肿瘤分期,有可能成为预测局部肿瘤侵袭程度、淋巴结转移状况和肿瘤分期的新方法。

放化疗疗效评估:虽然新辅助放化疗提高了食管癌患者的 5 年生存率,但并非所有患者都能从中获益。Van 等^[25]交叉试验表明 29% 的患者有完全反应,52% 有部分反应,18% 没有肿瘤反应。对于完全反应者来说可能无需手术干预,接受定期复查即可。充分反应预测对开展食管癌个性化治疗具有重要意义。在一项纳入了 52 例食管鳞癌患者研究中 Nakajo 等^[26]探讨 PET/CT 纹理分析对食管癌化疗疗效的预测价值,根据实体瘤疗效评价标准 CR 或 PR 患者被视为应答者,SD 或 PD 患者被视为无应答者,研究发现 34 例无应答者的 GLSZM 强度变异性、GLSZM 大小区域变异性以及标准体积参数如代谢性肿瘤体积和总病变糖酵解显著高于 18 例应答者。另一项^[27]纳入了 97 例晚期食管癌患者的回顾性分析中得出 PET 来源的 GLRLM 和 CT 衍生纹理特征运行百分比的 AUC 0.74,较预测治疗反应的 SUVmax (AUC 为 0.54) 高。由此可见,PET/CT 组学参数有助于提高食管癌放化疗疗效评估效能。

预后预测:传统预测预后的 PET 影像学指标依赖于病变 SUV 和肿瘤体积的量化,但是,PET 的空间分辨率较低,其单一像素边长为 5 mm,难以对体积较小的肿块进行分析,并且由于空间异质性,即使是小肿瘤活检也缺乏完整的分子特征。基于 PET/CT 成像中的肿瘤异质性可能允许更好的组织特征提取及图像分割为患者预后预测提供更多有用信息。Desbordes 等^[28]从 65 例食管癌患者放化疗前后的 PET/CT 图像中提取出 45 个特征,经筛选后得到的 28 个特征采用随机森林模型预测食管癌放化疗后患者的 3 年总生存率,发现来自共生矩阵的均匀性参数是较好的预测因子,相应的 AUC 值约为 0.84。另外,结合传统

PET/CT 参数和组学参数可提高食管癌预后预测的有效性。Chen 等^[29]使用 Matlab 软件对 44 例食管鳞癌患者治疗前和新辅助放化疗后的 PET/CT 图像进行纹理分析,并结合纹理特征和传统参数预测食管鳞癌的总生存率。多因素生存分析结果显示治疗前原发性肿瘤代码相似度 ≤ 0.0235 , SUVmax 降低率 ≤ 0.76 ,以及通过手术病理检查发现的残余肿瘤是缩短总生存率和无病生存率的独立危险因素,并且新辅助放化疗后 SUVmax 的降低率比治疗前更能准确预测食管癌患者的生存率。此外,将接受新辅助化疗的患者分为病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 和非 pCR 两组,研究发现非 pCR 组的总生存率和无病生存率明显低于 pCR 组。另一项涉及 403 名患者研究 Foley 等^[30]发现总病变糖酵解直方图能量和峰度与总体生存率独立相关。以上研究显示基于 PET/CT 这种分子影像的影像组学研究具有更广泛的研究前景。

3. MRI 影像组学在食管癌中的应用

MRI 目前在食管癌中的应用包括常规成像和功能成像。研究显示 MR 功能成像如扩散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)、动态增强磁共振成像 (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI) 的影像组学可以对食管肿瘤异质性进行分析,从而提高 MR 监测放化疗疗效和预测预后的效能。但是目前食管癌影像组学在 MR 常规成像方面的应用研究较少。

放化疗疗效评估:放化疗联合治疗使食管癌患者获得更好的局部控制率和生存率,但是由于具有诸如骨髓抑制、肺炎、心包炎等副作用,一些患者不能从放化疗中获益。早期预测肿瘤反应可以让医生确定患者是否受益于放化疗,随后为患者制定个体化治疗方案,同时避免不必要的治疗。基于像素分布的直方图分析可以提供关于肿瘤异质性和个体化治疗的定量信息,从而进行食管癌疗效评估。Sun 等^[31]通过 DCE-MRI 直方图分析法预测和评估 72 例局部晚期食管鳞癌患者的放化疗反应,根据实体瘤疗效评价标准将肿瘤反应分为 CR 组和非 CR 组两组,用 ROC 分析评估直方图参数的诊断性能。研究发现 CR 组放化疗后容量转移常数 (Ktrans) 直方图参数 (中位数、平均值、标准差、第 10 和 90 百分位) 明显降低 ($P < 0.05$),非 CR 组则无明显变化,同时发现经治疗后肿瘤异质性降低,故 Sun 认为 MR 组学参数可作为评价疗效的良好指标。在一项报道了 58 例食管鳞癌患者的回顾性研究^[32] 10 例 pCR 患者较 48 例非 pCR 者有更低的表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 平均值、更高的峰度和偏度 ($P < 0.01$),并且 ROC 分析表明偏态性是 pCR 的最佳预测因子 (AUC 为 0.86),截止值 0.50,

准确度 86.2%。

预后预测:食管癌因其高转移潜能和高侵袭性而预后较差,5 年总生存率在 15%~25%^[33]。研究表明食管癌肿瘤异质性与预后相关,ADC 直方图分析通过显示和量化像素或体素的分布能更好的显示肿瘤异质性。Hirata 等^[32]纳入 58 例术前放化疗的食管癌患者,参照轴向 T₂ 加权图像排除肉眼可见血管和坏死成分后手动逐层勾画轴向 ADC 图像肿瘤 ROI,用 ADC 直方图预测术前放化疗 5 年生存率,研究发现术前偏斜度较高(≥ 0.50)的肿瘤患者无复发生存率较高($P=0.032$),且偏斜度是无复发生存率独立预测因子。Li 等^[34]结合 72 名患者的放疗剂量及从治疗前 ADC 图像中提取的 6 种纹理特征预测患者放化疗后的 1 年和 2 年生存率,结果显示 ADC 纹理特征(直方图特征、GLCM 特征)和放疗剂量与生存率显著相关。ADC 纹理特征可作为预测食管鳞癌患者放化疗后生存率的有用生物标志物。

放射基因组学

最近的基因组分析突出了食管癌中存在的遗传异质性是导致治疗结果和反应异质性差异的根本原因^[35]。近年来,有一种将基因检测与医学影像相结合的放射基因组学正在兴起。Bauman 等^[36]于 2003 年首次提出放射基因组学的概念,主要指研究肿瘤组织及瘤周正常组织对放射治疗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。放射基因组学包括通过定性和/或定量成像识别具有特定遗传特征的表型,这有可能显著提高治疗方案的精准选择,从而改善患者预后。目前,放射基因组学在消化道肿瘤直肠癌中已有初步应用。Horvat 等^[37]探讨 65 例直肠腺癌患者 MRI 定性和定量特征与基因突变的关系,其中定量评估是通过计算 T₂ 加权图像上的 34 个纹理特征所得,结果得到环周切缘阳性患者 ATM 突变频率较高,淋巴结阴性患者 BRCA2 突变频率较高,肿瘤长度与 FLT4 突变相关,肿瘤位置与 APC 和 RAS1 突变相关。虽然这项研究发现 MRI 定性和定量特征与基因突变之间的联系,但经过多次比较验证后没有保持显著的相关性,还需要更加深入的研究。Badic 等^[38]纳入了 64 例直肠癌患者,研究原发性结直肠癌门脉期增强 CT 影像学特征和基因表达数据的潜在预后互补价值,发现 ABCC2 基因表达与来自 GLCM 的熵有显著相关性,并且 ABCC2 的表达是无进展生存率的预后因素($P=0.035$)。以上报道都是初步研究,存在样本量小及所得结果评估不充分等不足。基于放射基因组学在消化道肿瘤直肠癌中的应用,其在食管癌中可能也存在一定的研究价值,有待进一步

探究。

总结和展望

食管癌仍是目前发病率较高的癌症之一。提取食管癌影像图像中更加细微的特征,更深入地分析有助于食管病灶诊断的影像学特征成为现今的研究热点。影像组学通过从多模态影像中提取大量特征,定量分析特征参数,为解决肿瘤异质性这一难题提供了思路,也对发展精准医疗产生了一定的推动作用。虽然食管癌影像组学的研究方法相对复杂,但其操作具有无创性,患者接受度高。影像组学已在食管癌临床分期、疗效评价及预后评估等方面得到了一定的成果,并且越来越多的研究将食管癌影像组学技术与临床及病理结果相结合,这更有利于临床医师的诊疗及影像组学技术的推广。目前食管癌影像组学仍处于研究阶段,其发展仍然面临着研究样本量较小,所得结论缺乏广泛验证等挑战。该技术在临床应用中仍需进一步研究和规范,但有望成为食管癌诊疗过程中的一种有价值的量化分析手段。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CACancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Hayes T, Smyth E, Riddell A, et al. Staging in esophageal and gastric cancers[J]. Hematol Oncol Clin N Am, 2017, 31(3): 427-440.
- [3] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [4] 郭翌, 周世崇, 余锦华, 等. 影像组学的前沿研究与未来挑战[J]. 肿瘤影像学, 2017, 26(2): 81-90.
- [5] 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.
- [6] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges[J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(9): 1234-1248.
- [7] 谢凯, 孙鸿飞, 林涛, 等. 影像组学中特征提取研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(12): 1792-1796.
- [8] 欧静, 陈天武, 唐隼, 等. 食管癌影像组学研究现状[J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42(4): 438-442.
- [9] van Rossum PSN, Xu C, Fried DV, et al. The emerging field of radiomics in esophageal cancer: current evidence and future potential[J]. Transl Cancer Res, 2016, 5(4): 410-423.
- [10] 史张, 刘崎. 影像组学技术方法的研究及挑战[J]. 放射学实践, 2018, 33(6): 633-636.
- [11] Liu S, Zheng H, Pan X, et al. Texture analysis of CT imaging for assessment of esophageal squamous cancer aggressiveness[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(11): 4724-4732.
- [12] 袁灼彬, 郑晓林, 杨水清, 等. 感兴趣区选取方法对不同病理分级肝细胞癌 ADC 测量值的影响[J]. 放射学实践, 2019, 34(4): 445-449.

- [13] Xie Y, Wang Q, Cao B, et al. Textural features based enhanced contrast CT images predicts prognosis to concurrent chemoradiotherapy in stage III esophageal squamous cell cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(3): 325-333.
- [14] 崩玉娴, 左长京. 感兴趣区勾画方法对直肠癌 ADC 值及观察者间变异的影响[J]. *医学影像学杂志*, 2017, 27(10): 1958-1961.
- [15] Jeon SH, Song C, Chie EK, et al. Delta-radiomics signature predicts treatment outcomes after preoperative chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 43.
- [16] 贾明选, 刘书文, 郭亮, 等. 64 排螺旋 CT 在评估胸段食管癌手术切除治疗的可行性分析[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2015, 13(12): 19-21.
- [17] 朱宗明, 冯银波, 陶广宇, 等. 基于 CT 图像纹理分析方法对胸段食管癌术前 T 分期的研究价值[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38(1): 72-76.
- [18] Wu L, Wang C, Tan X, et al. Radiomics approach for preoperative identification of stages I - II and III - IV of esophageal cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(4): 396-405.
- [19] Shen C, Liu ZY, Wang ZQ, et al. Building CT radiomics based nomogram for preoperative esophageal cancer patients lymph node metastasis prediction[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(3): 815-824.
- [20] Yip C, Davnall F, Kozarski R, et al. Assessment of changes in tumor heterogeneity following neoadjuvant chemotherapy in primary esophageal cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2015, 28(2): 172-179.
- [21] Hou Z, Ren W, Li S, et al. Radiomic analysis in contrast-enhanced CT: predict treatment response to chemoradiotherapy in esophageal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 104444-104454.
- [22] Yip C, Landau D, Kozarski R, et al. Primary esophageal cancer: heterogeneity as potential prognostic biomarker in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy[J]. *Radiology*, 2014, 270(1): 141-148.
- [23] Yan Z, Zhang J, Long H, et al. Correlation of CT texture changes with treatment response during radiation therapy for esophageal cancer: an exploratory study[J]. *PLoS ONE*, 2019, 14(9): e0223140.
- [24] 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*, 2013, 34(1): 40-46.
- [25] Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22): 2074-2084.
- [26] Nakajo M, Jinguiji M, Nakabeppu Y, et al. Texture analysis of ¹⁸F-FDG PET/CT to predict tumour response and prognosis of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 44(2): 206-214.
- [27] Beukinga RJ, Hulshoff JB, Dijk LV, et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer with textural features derived from pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT imaging[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(5): 723-729.
- [28] Desbordes P, Ruan S, Modzelewski R, et al. Predictive value of initial FDG-PET features for treatment response and survival in esophageal cancer patients treated with chemo-radiation therapy using a random forest classifier[J]. *PloS ONE*, 2017, 12(3): e0173208.
- [29] Chen YH, Lue KH, Chu SC, et al. Combining the radiomic features and traditional parameters of ¹⁸F-FDG PET with clinical profiles to improve prognostic stratification in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery[J]. *Ann Nucl Med*, 2019, 33(9): 657-670.
- [30] Foley K G, Hills RK, Berthon B, et al. Development and validation of a prognostic model incorporating texture analysis derived from standardised segmentation of PET in patients with oesophageal cancer[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(1): 428-436.
- [31] Sun NN, Ge XL, Liu XS, et al. Histogram analysis of DCE-MRI for chemoradiotherapy response evaluation in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Radiol Med*, 2019, 125(2): 165-176.
- [32] Hirata A, Hayano K, Ohira G, et al. Volumetric histogram analysis of apparent diffusion coefficient for predicting pathological complete response and survival in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. *Am J Surg*, 2020, 219(6): 1024-1029.
- [33] Heethuis SE, Goense L, Van Rossum PSN, et al. DW-MRI and DCE-MRI are of complementary value in predicting pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer[J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(9): 1201-1208.
- [34] Li Z, Han C, Wang L, et al. Prognostic value of texture analysis based on pretreatment DWI-weighted MRI for esophageal squamous cell carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1057.
- [35] Secrier M, Li XD, Silva ND, et al. Mutational signatures in esophageal adenocarcinoma define etiologically distinct subgroups with therapeutic relevance[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(10): 1131-1141.
- [36] Baumann M, Holscher T, Begg AC. Towards genetic prediction of radiation responses: ESTRO's GENEPI project[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2003, 69(2): 121-125.
- [37] Horvat N, Veeraraghavan H, Pelossof RA, et al. Radiogenomics of rectal adenocarcinoma in the era of precision medicine: A pilot study of associations between qualitative and quantitative MRI imaging features and genetic mutations[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 113: 174-181.
- [38] Badic B, Hatt M, Durand S, et al. Radiogenomics-based cancer prognosis in colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9743.

(收稿日期: 2020-02-10 修回日期: 2020-04-13)