

影像组学在鼻咽癌中的研究

谢彦, 朱文珍

【摘要】 鼻咽癌是东南亚地区常见头颈部恶性肿瘤, 早期诊断和合理治疗对预后情况极其重要。影像组学能从 MRI、CT、PET 等医学图像中高通量地提取影像学特征并建立预测模型, 以辅助临床对疾病进行诊断与治疗。现就影像组学在鼻咽癌中研究进展作一综述。

【关键词】 鼻咽癌; 疾病特征; 影像组学; 预测; 患者特异性模型

【中图分类号】 R739.63; R364; R-05; R363 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)06-0807-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.06.022

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



鼻咽癌是一种发生在鼻咽顶部与侧壁的恶性肿瘤。其地理分布极不均衡, 超过 70% 病例发生于东南亚。我国南部地区鼻咽癌平均发病率约为 30/10 万^[1,2]。目前, 局部复发和远处转移是鼻咽癌治疗失败最常见原因^[3], 早期诊断与合理治疗对鼻咽癌患者预后至关重要。

常规影像学如计算机断层成像(CT)、磁共振成像(MRI)、超声成像(US)等因其无创、可重复、快速等特点在临床中得到广泛应用^[4]。医生可通过其图像了解鼻咽癌局部浸润范围及淋巴结和远处脏器转移情况以进一步制定适合治疗方案^[5]。目前, 常规影像学在鼻咽癌研究日渐成熟如 King 等^[6]比较了原发早期鼻咽癌与鼻咽部良性增生 MRI 图像, 结果发现与良性增生相比, 鼻咽癌具有体积较大、形态不对称、信号不均匀、粘膜深部白线局灶性消失和腺体间隔缺失或扭曲等特征。Feng 等^[7]发现放射治疗后 MRI 图像显示淋巴结坏死是鼻咽癌独立阴性预后因子。常规影像学在临床应用中仍然存在一定的局限性。首先, 常规影像学特征的判断缺乏定量标准且容易受到医生主观性的影响。其次, 常规影像学特征在鉴别诊断、评估治疗反应以及预测预后情况等方面准确性有限。King 等虽然发现大多数 T1 期的鼻咽癌可通过常规影像学特征如肿瘤形态不对称来判断, 但仍有约 11.9% 早期鼻咽癌呈对称性生长。由于缺乏明显的浸润性, 这些早期肿瘤在常规影像学图像上很难被发现。另外, 常规影像学只能获得肿瘤的宏观信息, 难以通过基因、蛋白、代谢等信息对肿瘤的微观环境进行解释^[8]。

影像组学技术能及时发现鼻咽癌患者因病情变化

而改变的纹理特征, 在鼻咽癌的鉴别诊断、疗效评估和预后分析等方面都展现了极大优势。影像组学的优势如下: ①能从多个层面甚至全部层面深入挖掘图像微观特征从而对鼻咽癌异质性进行全面评估, 为常规影像学起到一定辅助作用^[9]; ②对于体积小、解剖结构复杂肿瘤, 常规病理活检操作困难且容易遗漏。然而影像组学能够从肿瘤整体空间异质性来解释肿瘤微观特征, 起到"虚拟活检"作用^[10]; ③影像组学特征可反映与肿瘤相关的基因、蛋白、代谢等信息。一些学者将影像组学与基因组学、蛋白质组学相结合, 研究肿瘤分子表型及微观环境与影像组学特征之间的联系, 从而为肿瘤精准治疗探索提供一种新方法^[11,12]。

影像组学在鼻咽癌中应用

近年来, 随着医学图像质量的提高和机器学习算法的进步, 鼻咽癌影像组学迅速发展, 主要应用于鉴别诊断、疗效评估、预测预后情况和放疗不良反应等方面。

1. 鉴别诊断

部分鼻咽部疾病常规影像学表现有一定的相似性, 但由于不同疾病治疗方案存在较大差异, 准确鉴别鼻咽癌与其他鼻咽部病变有助于临床决策。鼻咽癌影像组学研究通过大量提取和挖掘图像特征并对这些特征进行量化分析来评估肿瘤内部的异质性, 进而提高肿瘤疾病诊断准确性。

Tsai 等^[13]分别从鼻咽癌和正常腺样体组织 CT 图像中提取 41 个纹理特征, 发现其中 32 个纹理特征在两者鉴别中具有显著差异, 由此说明 CT 纹理分析有助于鉴别鼻咽癌和正常腺样体组织在微观水平的基本结构差异。PET/CT 在鉴别肿瘤与炎症组织方面表现出较差特异性。Lv 等^[14]研究 FDG-PET/CT 影像组学在鼻咽癌与慢性鼻咽炎鉴别诊断中的作用, 发

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介: 谢彦(1995-), 女, 河南焦作人, 硕士研究生, 主要从事中枢神经系统影像学诊断和研究工作。

通信作者: 朱文珍, E-mail: zhuwenzhen8612@163.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81730049)

现一些影像组学特征鉴别能力优于常规影像学特征如总和熵(SumEntropy)、SZLGB、LGZE。Du 等^[15]用影像组学方法对鼻咽癌治疗后炎症与局部复发进行鉴别。他们将鼻咽癌治疗后病理证实的 35 个炎症患者 and 41 个复发患者纳入研究,对 PET/CT 图像采用不同的影像组学特征提取与筛选方式以选择鉴别鼻咽癌治疗后局部复发与炎症最佳的机器学习方法。最终发现最小冗余最大相关(MRMR)和 Fisher 分数(FSCR)与大多数分类器结合均可显示出较高的诊断性能,其中 Fisher 分数(FSCR)与随机森林(RF)的交叉组合具有最高的诊断性能(AUC 0.892)。

由此可见,影像组学方法能够较准确地鉴别部分常规影像学表现相似的疾病,为鼻咽癌临床诊断提供客观依据。但是影像组学在鼻咽癌鉴别诊断中的应用尚处于初期发展阶段,病理活检仍然是鼻咽癌鉴别诊断金标准。

2. 疗效评估

放疗、化疗和手术治疗为肿瘤疾病常见治疗方式。由于肿瘤异质性和患者个体差异,尽管相同 TNM 分期的患者接受类似治疗方案仍有超过 20% 患者治疗效果较差^[4]。研究已发现利用影像组学能够为肿瘤患者提供更个性化的治疗方案如鼻咽癌^[16]、肝癌^[17]、前列腺癌^[18]等以节约成本和避免过度治疗。

Liu 等^[16]对 53 例鼻咽癌患者 MRI 图像进行纹理分析发现从 T₁WI、T₂WI 和 DWI 中提取纹理特征均有较高预测同步放化疗疗效潜力(准确度 85%~100%),但基于 T₁WI 序列纹理特征能更加准确地区分对同步放化疗有应答患者与无应答患者。Yu 等^[19]从 70 例活检证实的鼻咽癌(Ⅱ~ⅣB 期)患者 MRI 图像提取影像组学特征构建预测模型来评估自适应性放疗治疗效果。发现在增强 T₁WI、T₂WI 和 T₁WI-T₂WI 模型训练集中 AUC 分别为 0.962、0.895 和 0.984,测试集 AUC 为 0.852、0.750 和 0.930。这项研究说明影像组学在评估自适应性放疗疗效方面具有较好效能且 T₁WI-T₂WI 联合模型预测效能优于单独增强 T₁WI 和 T₂WI 模型。Zhao 等^[20]结合临床特征(性别和白细胞水平)与 19 个 MRI 影像组学特征建立列线图模型以预测鼻咽癌患者对诱导化疗应答情况。研究发现影像组学预测诱导化疗有效组患者 3 年无进展生存率高于诱导化疗无效组(84.81% vs 39.75%, $P<0.001$)。另一研究^[21]利用影像组学模型预测鼻咽癌患者对诱导化疗的应答情况。基于多序列(T₁WI、T₂WI、压脂 T₂WI 和增强 T₁WI)的影像组学模型预测效能优于单序列(增强 T₁WI)影像组学模型预测效能,AUC 值分别为 0.822 和 0.715。这项研究说明预测模型筛选出无应答患者可避免无效诱导化疗带来药

物毒性,而且基于多组图像建立影像组学模型预测效能可能优于单图像影像组学模型预测效能。未来研究可从多组图像中提取影像组学特征,更全面地评估鼻咽癌患者对治疗方式应答情况。

影像组学在鼻咽癌疗效评估方面具有较好前景。它能协助临床医生制订适用性更高治疗方案,使患者最大获益。

3. 预测预后情况

虽然 TNM 分期系统在肿瘤疾病治疗方案的制订和预后情况的预测等方面起着举足轻重的作用,但是它仅仅反应了肿瘤侵犯的解剖结构而忽略了肿瘤内部特征,因此不能准确地预测肿瘤预后情况。研究已经证明了影像组学预测预后情况能力且发现影像组学特征与肿瘤局部进展、远处转移和复发有关^[22,23]。

Zhang 等^[24]利用 LASSO 方法筛选出 8 个与鼻咽癌进展显著相关的影像组学特征来构建预测模型,发现结合增强 T₁WI 与 T₂WI 的影像组学模型预测晚期鼻咽癌进展效能(AUC 0.886)优于单独增强 T₁WI (AUC 0.793)或 T₂WI 影像组学模型(AUC 0.813)。另一研究认为基于多参数磁共振成像影像组学是一种新的个体化评价晚期鼻咽癌无进展生存期方法^[25]。Zhuo 等^[26]从训练组鼻咽癌患者 T₁WI、T₂WI 和增强 T₁WI 图像中提取肿瘤区域影像组学特征,经过一致性聚类 and 聚集后得到生存风险不同的 4 个亚组,然后通过 SVM 分类器将验证组中的 MRI 切片分别分类到 4 个亚组。结果表明据影像组学特征将鼻咽癌患者按照 4 个亚组进行风险分级是可行的,影像组学特征对生存风险的预测能力(训练组:C 指数 0.827, $P<0.004$;验证组:C 指数 0.814, $P<0.002$)优于 T 分期(训练组:C 指数 0.815, $P=0.002$;验证组:C 指数 0.803, $P=0.024$),更具有稳定性和竞争力。Zhang 等^[27]将鼻咽癌患者初次治疗前 MRI 图像影像组学特征与临床特征相结合来评估局部复发风险。结果发现根据影像组学特征与临床特征相结合建立列线图在验证队列中具有良好评估能力(C 指数 0.74),该列线图成功地将这些患者分为低、高风险组,其局部无复发生存率有显著差异($P<0.05$)。一回顾性研究纳入 110 例晚期鼻咽癌患者,对影像组学 6 种特征选择方法和 9 种分类方法性能进行评价,以选择预测晚期鼻咽癌局部治疗失败和远处转移最优影像组学机器学习方法。随机森林(RF)选择方法与随机森林分类方法结合有最高预测性能(AUC 0.8464±0.0069)^[28]。

影像组学特征能预测鼻咽癌患者预后情况,以便在疾病进展前及时施行个体化精准治疗,改善患者治疗效果,延长患者生存期。

4. 预测放疗不良反应

放疗所致的不良反应虽相对减少,但仍然广泛存在。急性口干症是鼻咽癌患者放疗后常见的不良反应,它严重降低患者生存质量并可影响后续治疗计划实行^[29]。Liu 等^[30]对腮腺 CT 成像影像组学特征和唾液量建立预测模型,实现了对鼻咽癌放疗诱导急性口干症早期预测(精确度 92.2%,灵敏度 100%)。颞叶放射性脑损伤早期并无明显常规影像学特征,在 CT 或者 MRI 图像上有变化时往往已经到了不可逆阶段。早期发现颞叶放射性脑损伤对患者治疗和预后至关重要。连舟洋^[31]对颞叶放射性脑损伤患者纵向随访 MRI 图像行纹理特征提取建立早期预测模型,表现出了对颞叶放射性脑损伤较好预测效能(AUC 0.76)。Zhang 等^[32]对 242 例颞叶放射性脑损伤患者确诊前 3 次随访 MRI 图像行影像组学特征提取,分别建立了 3 个纵向影像组学预测模型(AUC 0.872 vs 0.836 vs 0.780)。它们能动态预测颞叶放射性脑损伤发生,使临床医生提早采取预防措施以停止或减缓放射性脑损伤恶化。

影像组学可提供与鼻咽癌放疗不良反应相关影像学生物标志物,从而及时预测放疗不良反应并更改治疗方案,以免影响患者后续治疗计划。

影像组学在鼻咽癌研究中存在的问题

影像组学是一种新兴且迅速发展的研究方法,目前广泛应用于肿瘤疾病的研究。然而,影像组学在鼻咽癌的研究中还存在着一一定局限性。

样本问题。大部分鼻咽癌影像组学研究是回顾性研究,样本多来自于鼻咽癌高发地区。因此,未来还需要进行一系列大样本、多中心的前瞻性研究来确保实验结果的可靠性。

标准化问题。不同实验研究的扫描设备及扫描参数不同,图像质量难以保证。鼻咽癌影像组学研究从实验设计到模型建立缺乏标准化指南。目前新的机器学习算法不断出现,但是何种机器学习算法能够在鼻咽癌鉴别诊断、疗效评估、预测预后情况与放疗不良反应等方面具有最高准确性还有待研究。笔者认为高质量图像、高效稳健分割方法、精确机器学习算法是影像组学研究前提。未来还需要制定定量影像组学指标或影像组学研究评分系统,以保证影像组学研究的可重复性与准确性^[33]。

临床应用问题。虽然在鼻咽癌的诊断、治疗和预后等方面已广泛进行了影像组学研究,但影像组学模型尚未应用于临床,预测模型的准确性还有待提高。影像组学特征难以用病理生理学来解释,这使得影像组学抽象且不易被接受。未来将影像组学特征与预测模型可视化也许可以解决这一问题^[34]。另外,影像组

学特征可提供肿瘤基因、蛋白、代谢等信息^[35,36],但目前鼻咽癌研究中较少将影像组学与基因组学、蛋白质组学等其他组学相结合,这可作为未来研究方向,实现疾病的个性化精准诊疗。

近年来,影像组学逐步应用于鼻咽癌的研究中,主要包括疾病的鉴别诊断、疗效评估、预测预后情况和放疗不良反应等方面。通过将医学影像图像转化为高通量的定量数据,影像组学在肿瘤生物学研究和临床疾病个性化治疗方面具有巨大潜力。

参考文献:

- [1] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] Cao C, Luo J, Gao L, et al. Magnetic resonance imaging-detected intracranial extension in the T4 classification nasopharyngeal carcinoma with Intensity-Modulated radiotherapy [J]. Cancer Research & Treatment, 2017, 49(2): 518-525.
- [3] Mao YP, Tang LL, Chen L, et al. Prognostic factors and failure patterns in non-metastatic nasopharyngeal carcinoma after intensity-modulated radiotherapy [J]. Chin J Cancer, 2016, 35(1): 103.
- [4] Zhang L, Dong D, Li H, et al. Development and validation of a magnetic resonance imaging-based model for the prediction of distant metastasis before initial treatment of nasopharyngeal carcinoma: A retrospective cohort study [J]. EBio Medicine, 2019, 40: 327-335.
- [5] Huang SH, O'Sullivan, Brian. Overview of the 8th edition TNM classification for head and neck cancer [J]. Current Treatment Options in Oncology, 2017, 18(7): 40.
- [6] King AD, Wong LYS, Law BKH, et al. MR imaging criteria for the detection of nasopharyngeal carcinoma: discrimination of early-stage primary tumors from benign hyperplasia [J]. Am J Neuroradiol, 2018, 39(3): 515-523.
- [7] Feng Y, Cao C, Hu Q, et al. Prognostic value and staging classification of lymph nodal necrosis in nasopharyngeal carcinoma after intensity-modulated radiotherapy [J]. Cancer Res Treat, 2019, 51(3): 1222-1230.
- [8] Raghavan Nair JK, Vallières M, Mascarella MA, et al. Magnetic resonance imaging texture analysis predicts recurrence in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Can Assoc Radiol J, 2019, 70(4): 394-402.
- [9] 朱逸峰, 王绍武. 影像组学方法在软组织肿瘤中的应用研究进展 [J]. 放射学实践, 2020, 35(11): 1479-1484.
- [10] 金哲, 张璐, 张斌, 等. 头颈部肿瘤影像组学研究进展 [J]. 中华放射学杂志, 2020, 54(2): 167-171.
- [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] Zwierner K, Hilke FJ, Demidov G, et al. Radiogenomics in head and neck cancer: correlation of radiomic heterogeneity and somatic mutations in TP53, FAT1 and KMT2D [J]. Strahlenther Onkol, 2019, 195(9): 771-779.
- [13] Tsai A, Buch K, Fujita A, et al. Using CT texture analysis to differentiate between nasopharyngeal carcinoma and age-matched

- adenoid controls[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 108: 208-214.
- [14] Lv W, Yuan Q, Wang Q, et al. Robustness versus disease differentiation when varying parameter settings in radiomics features; application to nasopharyngeal PET/CT[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(8): 3245-3254.
- [15] Du D, Feng H, Lv W, et al. Machine learning methods for optimal radiomics-based differentiation between recurrence and inflammation; Application to nasopharyngeal carcinoma post-therapy PET/CT images[J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(3): 730-738.
- [16] Liu J, Mao Y, Li Z, et al. Use of texture analysis based on contrast-enhanced MRI to predict treatment response to chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(2): 445-455.
- [17] Li M, Fu S, Zhu Y, et al. Computed tomography texture analysis to facilitate therapeutic decision making in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 13248-13259.
- [18] Gnep K, Fargeas A, Gutiérrez-Carvajal RE, et al. Haralick textural features on T₂-weighted MRI are associated with biochemical recurrence following radiotherapy for peripheral zone prostate cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45(1): 103-117.
- [19] Yu TT, Lam SK, To LH, et al. Pretreatment prediction of adaptive radiation therapy eligibility using MRI-based radiomics for advanced nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1050.
- [20] Zhao L, Gong J, Xi Y, et al. MRI-based radiomics nomogram may predict the response to induction chemotherapy and survival in locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(1): 537-546.
- [21] Wang G, He L, Yuan C, et al. Pretreatment MR imaging radiomics signatures for response prediction to induction chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 98: 100-106.
- [22] Li H, Zhu Y, Burnside ES, et al. MR imaging radiomics signatures for predicting the risk of breast cancer recurrence as given by research versions of Mamma Print, Oncotype DX, and PAM50 gene assays[J]. *Radiology*, 2016, 281(2): 382-391.
- [23] Verma V, Simone CB 2nd, Krishnan S, et al. The rise of radiomics and implications for oncologic management[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(7): dx055.
- [24] Zhang B, Ouyang F, Gu D, et al. Advanced nasopharyngeal carcinoma; pre-treatment prediction of progression based on multi-parametric MRI radiomics[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 72457-72465.
- [25] Zhang B, Tian J, Dong D, et al. Radiomics features of multiparametric MRI as novel prognostic factors in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4259-4269.
- [26] Zhuo EH, Zhang WJ, Li HJ, et al. Radiomics on multi-modalities MR sequences can subtype patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC) into distinct survival subgroups [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(10): 5590-5599.
- [27] Zhang L, Zhou H, Gu D, et al. Radiomic nomogram; pretreatment evaluation of local recurrence in nasopharyngeal carcinoma based on MR imaging[J]. *J Cancer*, 2019, 10(18): 4217-4225.
- [28] Zhang B, He X, Ouyang F, et al. Radiomic machine-learning classifiers for prognostic biomarkers of advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2017, 403: 21-27.
- [29] Chambers MS, Garden AS, Kies MS, et al. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer; pathogenesis, impact on quality of life, and management[J]. *Head Neck*, 2004, 26(9): 796-807.
- [30] Liu Y, Shi H, Huang S, et al. Early prediction of acute xerostomia during radiation therapy for nasopharyngeal cancer based on delta radiomics from CT images[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2019, 9(7): 1288-1302.
- [31] 连舟洋. 基于纵向连续磁共振资料建立影像组学模型早期预测鼻咽癌患者颞叶放射性脑损伤[D]. 南方医科大学, 2018: 3-5.
- [32] Zhang B, Lian Z, Zhong L, et al. Machine-learning based MRI radiomics models for early detection of radiation-induced brain injury in nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2020; 20(1): 502.
- [33] Lambin P, Leijenaar R, Deist TM, et al. Radiomics; the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749-762.
- [34] Liu Z, Wang S, Dong D, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology; opportunities and challenges[J]. *Theranostics*, 2019, 9(5): 1303-1322.
- [35] Ou D, Blanchard P, Rosellini S, et al. Predictive and prognostic value of CT based radiomics signature in locally advanced head and neck cancers patients treated with concurrent chemoradiotherapy or bioradiotherapy and its added value to Human Papillomavirus status[J]. *Oral Oncology*, 2017, 71: 150-155.
- [36] Feng Q, Liang J, Wang L, et al. Radiomics analysis and correlation with metabolic parameters in nasopharyngeal carcinoma based on PET/MR imaging[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10: 1619.

(收稿日期: 2020-10-06 修回日期: 2020-12-17)