·腹部影像学·

基于 DCE-MRI 定量参数图的影像组学模型预测子宫内膜癌脉管 浸润

周静怡,李浩,蒋璟璇,赵金丽,李敏达,花烨,张青,顾红梅,李跃华,田浩

【摘要】目的:探讨基于动态增强磁共振(DCE-MRI)定量参数图的影像组学模型术前预测子宫内 膜癌脉管浸润情况的应用价值。方法:回顾性搜集 2016 年 1 月-2021 年 2 月于南通大学附属医院术 前行 DCE-MRI 检查的 109 例子宫内膜癌患者的病例资料。按照 7 : 3 的比例将总样本随机分为训练 集(72 例)和验证集(37 例)。在 DCE-MRI 定量参数图[容积转移常数(K_{trans})、转运速率常数(K_{ep})和血 管外细胞外容积分数(V_e)]上基于全肿瘤容积 ROI 提取影像组学特征,然后采用 Lasso-Logistics 回归 分析进行影像组学特征的降维及筛选,建立影像组学模型,分别在训练集和验证集中采用 ROC 曲线对 此模型预测子宫内膜癌脉管浸润的效能进行评估。结果:经降维和筛选,共 7 个影像组学特征与子宫内 膜癌脉管浸润情况相关(P 值均<0.05)。这 7 个组学特征所构建的影像组学模型对预测脉管浸润具有 较高的诊断效能,在训练集中的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.926,在验证集中为 0.891。结论:基于 DCE-MRI 定量参数图构建的影像组学特征模型对子宫内膜癌脉管浸润具有较高的预测效能,可为患 者治疗方案的制定和预后评估提供重要参考。

【关键词】动态对比增强;磁共振成像;影像组学;子宫内膜癌;脉管浸润

【中图分类号】R445.2;R737.33 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2021)12-1533-05 DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.12.014 开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Value of radiomic model based on DCE-MRI parameter images in predicting vascular infiltration in endometrial carcinoma ZHOU Jing-yi, LI Hao, JIANG Jing-xuan, et al. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu 226001, China

[Abstract] Objective: To investigate the application value of radiomic model based on the quantitative parameters of DCE-MRI in preoperative predicting vascular infiltration of endometrial carcinoma. Methods: From January 2016 to February 2021, The clinical data of 109 patients with endometrial cancer in Nantong University Affiliated Hospital were retrospectively collected. All patients underwent DCE-MRI before operation, and randomly divided into training set (72 cases) and testing set (37 cases) according to ratio of 7:3. On DCE-MRI quantitative parameter [including volume transfer constant (K_{trans}), rate constant of back flux (K_{ep}), and extravascular extracellular space volume per unit volume of tissue (V_e)] images, radiomic features were extracted based on volume ROI of the whole tumor, then the dimension reduction were carried out by Lasso logistics regression analysis. Finally, a radiomic feature model was established. In training set and testing set, the diagnostic efficacy of the radiomic feature model in predicting vascular infiltration of endometrial cancer was evaluated by ROC curve. Results: After the dimension reduction, 7 radiomic features were selected out which showed significant correlation with the infiltration of the vascular vessels in endometrial carcinoma (all $P \leq$ 0.05). The radiomic feature model established showed high diagnostic efficiency for predicting vascular infiltration with the AUC of 0.926 and 0.891 in the training and testing set respectively. Conclusion: The radiomic feature model based on DCE-MRI quantitative parameter maps has a high predictive efficacy on the vascular infiltration in endometrial cancer, which can provide important reference for the treatment and prognosis evaluation.

作者单位:226001 江苏,南通大学附属医院放射科(周静怡,蒋璟璇,赵金丽,李敏达,花烨,顾红梅,田浩);215300 江苏,昆山市第二人民医院放射科(周静怡,李浩);200000 上海,上海交通大学附属第六人民医院介入放射科(蒋璟璇,李跃华);226001 江苏,南通大学附属医院病理科(张青)

通讯作者:田浩,E-mail: tianhao1976@126.com

作者简介:周静怡(1990一),女,江苏昆山人,主治医师,主要从事 MRI 诊断及人工智能的研究和应用工作。

[Key words] Dynamic contrast-enhanced; Magnetic resonance imaging; Radiomics; Endometrial carcinoma; Vascular infiltration

子宫内膜癌是女性最常见的生殖系统恶性肿瘤之 一,近年来其发病率在高收入国家中快速增高[1]。子 宫内膜癌患者的治疗反应和预后与肿瘤对脉管的浸润 情况密切相关^[2]。目前,病理检查是诊断子宫内膜癌 脉管浸润的金标准,但病理标本在术后才能获得。常 规 MRI 序列可以显示子宫内膜癌的大小、肌层浸润、 病灶信号和强化程度,但对于肿瘤组织的脉管浸润情 况难以准确评估^[3]。动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)能够提供肿瘤组织内微循环分布、脉管通透性及 血流灌注等血流动力学的定量信息^[4]。借助影像组学 分析手段,可从现有 DCE-MRI 参数图像中提取海量 特征,能有效地发现和分析肿瘤内部肉眼难以发现的 影像特征,从而构建子宫内膜癌脉管浸润的评估模型。 经笔者查阅文献,目前尚无基于 DCE-MRI 的影像组 学特征预测子宫内膜癌脉管浸润情况的相关研究,本 研究对此进行了初步探讨和分析。

材料与方法

1. 研究对象

搜集南通大学附属医院 2016 年 1 月-2021 年 2 月在术前行 DCE-MRI 检查并经术后病理证实的 131 例子宫内膜癌患者的临床和影像资料。排除 MRI 检 查前接受过相关治疗、图像质量欠佳及病灶太小的患 者,最终入组患者共 109 例,根据病理结果将患者分为 脉管浸润阳性组 47 例和阴性组 62 例。

本研究经本院伦理委员会批准,患者均签署知情 同意书。

2. MRI 扫描方法

使用 GE Healthcare 3.0T 磁共振扫描仪和 16 通 道体部相控线圈行子宫常规 MRI 和 DCE-MRI 扫描。 常规扫描序列包括 T₁WI、T₂WI、抑脂序列 T₂WI 和 DWI。DCE-MRI 增强扫描采用快速扰相梯度回波序 列 T₁WI,在注射对比剂前先采集 5 个期相(翻转角分 别为 3°、6°、9°、12°和 15°),在注射对比剂后再采集 65 个期相,翻转角为 15°。总扫描期相 70,每期采集 30~ 50 帧图像;除翻转角外各期其它扫描参数一致:TR 5.1 ms,TE 1.4 ms,视野 30 cm×36 cm,矩阵 256× 256,层厚 6.0 mm,层距 1.0 mm。使用高压注射器经 肘前静脉注射对比剂 Gd-DTPA,剂量 0.1 mmol/kg, 注射流率 3.0 mL/s,对比剂注射完毕后以相同流率注 射 16~18 mL 的生理盐水冲管。

3. 纹理分析方法

将所有子宫内膜癌患者的 DCE-MRI 原始图像以

DICOM 格式导入 Omni-Kinetics 软件,生成定量参数 伪彩图,包括容积转移常数(Ktrans)、转运速率常数 (Kan)和血管外细胞外容积分数(Va)。由2位从事盆 腔影像工作的放射科医师(分别有5和15年工作经 验)进行图像分析和数据测量,对两位医师的测量结果 进行一致性检验;以高年资医师的测量结果进行后续 的数据分析。参考常规 MRI 图像,在 DCE-MRI 参数 图上沿病灶边缘逐层勾画 ROI(只需在其中任何一个 参数图上进行 ROI 的勾画,系统即可将此 ROI 自动 拷贝到另外两个参数图像的对应位置)并进行纹理特 征的提取(图1)。每个定量参数图上的 ROI 内可获取 67个纹理特征,包括灰度直方图特征29个、灰度共生 矩阵(grav level co-occurrence matrix,GLCM)特征 28 个及灰度游程矩阵(gray run-length matrix,GRLM) 特征 10 个。然后采用 Python 软件中的 LASSO 算法 对基于3个 DCE-MRI 定量参数图上提取的所有影像 组学特征进行分析和降维,筛选得到最具预测价值的 影像组学纹理特征,通过 Logistic 回归分析构建影像 组学模型。

4. 统计分析

本研究中使用 Python 3.7、SPSS 22.0 及 Medcalc 19.04 软件进行统计分析。采用独立样本 t 检验比较 脉管浸润阳性组与阴性组之间肿瘤组织 DCE-MRI 灌 注参数值的差异。采用 LASSO 方法对提取的影像组 学特征进行降维,并采用 Logistic 回归分析进行特征 筛选。采用组间相关系数(interclass correlation coefficient,ICC)对 2 位医师勾画的 ROI 所提取的影像组 学特征进行一致性检验,ICC>0.75 认为一致性较好。 采用 ROC 曲线对 3 个 DCE-MRI 定量参数和 3 者联 合诊断模型以及基于灌注参数图建立的影像组学模型 对子宫内膜癌脉管浸润的评估效能。以 P<0.05 为 差异有统计学意义。

结果

1. 临床资料

本研究中共纳入 109 例子宫内膜癌患者,根据病 理结果有脉管浸润者 47 例。应用 Python 软件,按照 样本量 7 : 3 的比例将所有患者随机分入训练集和验 证集,两组患者的各项临床特征的差异均无统计学意 义(P>0.05)。训练集和验证集中脉管浸润阳性组与 阴性组之间临床特征的比较见表 1。训练集和验证集 中脉管浸润阳性组中患者的年龄均明显大于阴性组 (P<0.05),训练集中脉管浸润阳性组肿瘤最大径明



图 1 61 岁高分化子宫内膜癌患者。a)增强 T₁WI,显示宫腔内类圆形病灶,相对于外周明显强化的正常子 宫壁呈低信号(箭);b)K_{trans}伪彩图,沿病灶边缘勾画 ROI(红色虚线);c)同层面 K_{ep}伪彩图,软件自动将图 b 上勾画的 ROI(红色虚线)复制到此图像上;d)同层面 V_e 伪彩图,软件自动将图 b 上勾画的 ROI(红色虚线) 复制到此图像上。

表1 训练集和验证集中脉管浸润阳性组与阴性组之间临床特征的比较

指标	训练集(n=72)				验证集(n=37)			
	阳性组 (n=33)	阴性组 (n=39)	t/X ² 值	P 值	阳性组 (n=14)	阴性组 (n=23)	t/X ² 值	P 值
年龄/岁	59.72 ± 9.32	55.69 ± 6.29	2.18	0.04	61.07 ± 8.06	54.87 ± 8.67	2.17	0.04
高血压/例	16(48.5%)	14(35.9%)	1.17	0.28	8(57.1%)	10(27.0%)	0.65	0.42
糖尿病/例	11(33.3%)	9(23.1%)	0.19	0.66	6(42.9%)	7(30.4%)	0.59	0.44
病理分级/例			5.73	0.06			4.23	0.12
1级	5	3			2	1		
2级	11	24			5	16		
3级	17	12			7	6		
最大径/cm	7.18 ± 2.41	5.10 ± 2.49	3.58	0.01	7.05 ± 1.96	5.87 ± 2.11	1.69	0.10

注:括号内数据为组内构成比。

显大于阴性组(P<0.05),其它各项临床特征差异均 无统计学意义(P>0.05)。

2. 一致性分析

2 位医师分别在 3 个灌注参数为彩图上勾画 ROI,所提取的纹理特征参数分别进行组间一致性检 验,结果显示两位医师测量的各项纹理特征参数的一 致性均较高(ICC 均>0.75)。

3. DCE-MRI 灌注参数

脉管浸润阳性组和阴性组中肿瘤灶的 K_{trans} 值分 别为(0.815±0.828)和(0.498±0.387)min⁻¹,组间差 异有统计学意义(P < 0.05);两组肿瘤灶的 K_{ep} 值分别 为(1.806±0.423)和(1.432±0.426)min⁻¹,组间差异 有统计学意义(P < 0.001);两组肿瘤灶的 V_e 值分别

为 0.257±0.175 和 0.292±0.236,组 间差异无统计学意义(P=0.39)。

4. 最佳纹理特征参数的筛选

采用 LASSO 方法对提取的影像 组学特征进行降维,最终共筛选出 7 个对子宫内膜癌脉管浸润情况最具鉴 别诊断意义的特征参(图 2),分别为 K_{trans}-Kurtosis、 K_{trans}-Percentile10、 K_{ep}-Mean、K_{ep}-Variance、V_e-GLCM-Energy、K_{ep}-GLCM-Entroy 和 K_{trans}-SurfaceVolumeRatio。进一步进行 Logistic 回归分析,构建影像组学标签(Radscore),各特征参数的权重系数见图 3。

5. 诊断效能分析

各参数和诊断模型预测子宫内膜癌患者脉管浸润 的 ROC 曲线分析结果见图 4。在 3 个灌注参数中, K_{ep}值对判断子宫内膜癌患者脉管浸润的诊断效能最 高,AUC 为 0.711,符合率为 70.6%,敏感度为 93.6%, 特异度为 54.8%;K_{trans}值的 AUC 为 0.585,符合率为 67.9%,敏感度为 27.7%,特异度为 67.9%;V。值的 AUC 为 0.510,符合率为 54.1%,敏感度为 80.9%,特 异度为 33.9%;三者联合诊断模型的 AUC 为 0.702, 符合率 69.7%,敏感度 87.2%,特异度 54.8%。基于 DCE-MRI参数图的影像组学模型预测子宫内膜癌脉



图 2 采用 LASSO 方法对提取特征进行降维,每条彩线代表筛选出的特征参数的系数值随λ值变化的曲线。 图 3 构建的影像组学标 签 Radscore 中 7 个影像组学特征参数的权重系数。



图 4 各变量预测子宫内膜癌患者脉管浸润的 ROC 曲线。a) DCE-MRI 参数和联合模型的 ROC 曲线;b)影像组学模型在训练集中的 ROC 曲线;c)影像组学模型在验证集中的 ROC 曲线。

管浸润的诊断效能均较高:在训练集中的 AUC 为 0.926,敏感度 81.8%,特异度 89.7%;在验证集中的 AUC 为 0.891,敏感度 71.4%,特异度 95.6%。

讨 论

随着我国医疗水平不断提高,子宫内膜癌患者的 临床治疗效果及预后整体较好,但如果发现有脉管浸 润的情况往往预示着患者较差的预后,因此子宫内膜 癌脉管浸润情况是临床上制订治疗方案的重要影响因 素[5]。目前,对子宫内膜癌脉管浸润缺少特异性的术 前影像评估方法。常规 MRI 序列可以显示子宫内膜 癌病灶的大小、肌层浸润深度、信号和强化特征等,但 对脉管浸润的评估依赖于医师的主观判读,缺乏定量 评价指标^[6]。影像组学指高通量提取影像(如 MRI) 图像上的信息,实现病灶分割、特征的提取与模型的建 立,由于其无创和可重复的优势,临床医师常常通过对 病变的影像组学数据进行挖掘、预测和分析来辅助诊 断[7]。目前常用于医学研究的影像组学特征包括灰度 直方图、GLCM 和 GRLM 等方法计算所得的纹理特 征^[8]。杨易等^[9]基于 92 例宫颈鳞癌患者的常规 MRI 图像提取和筛选影像组学特征,构建的诺模图预测模 型在训练集和验证集中均能够较好地预测宫颈鳞癌的 淋巴血管间隙浸润。

DCE-MRI 能够通过定量分析肿瘤组织内部的微血管循环情况来评估其病理特征^[10-12]。既往的研究表明,通过分析 DCE-MRI 定量参数,可较好地将子宫内膜癌与正常子宫内膜或其它非子宫内膜样亚型肿瘤进行鉴别^[13-15]。另外 Haldorsen 等^[16]通过分析 54 例子宫内膜癌患者的定量 DCE-MRI 参数,发现 K_{trans}值与肿瘤的微血管密度呈负相关。基于上述研究结果,我们推测基于 DCE-MRI 定量参数图的影像组学分析能够应用于子宫内膜癌脉管浸润情况的评估。通过研究我们发现脉管浸润阳性组的 K_{trans}值及 K_{ep}值明显高于

阴性组, V。值在两组间无显著差异。进一步的 ROC 曲线分析结果显示,灌注参数中 K_{ep}值具有最佳的诊 断效能(AUC 为 0.711,符合率 70.6%,敏感度 93.6%, 特异度 54.8%);三个灌注参数联合诊断模型的 AUC 为 0.702,符合率为 69.7%,敏感度 87.2%,特异度 54.8%。本组研究结果说明尽管 DCE-MRI 灌注参数 预测子宫内膜癌脉管浸润情况的效能尚不够高,但具 有评估子宫内膜癌肿瘤组织脉管浸润情况的潜力。

随着影像组学分析技术的发展,可从 DCE-MRI 定量参数图像中提取到大量无法被人肉眼所观察到的 特征来构建子宫内膜癌脉管浸润情况术前评估模 型[17],从而进一步提高预测效能。故本研究中以 DCE-MRI 检查为基础,分析基于 DCE-MRI 定量参数 图的影像组学方法对子宫内膜癌脉管浸润的诊断效 能。本研究中各肿瘤 ROI 采用手动勾画方式,优势在 于拥有丰富诊断经验的影像医师能够使需要分析的病 变组织精确位于 ROI内,本研究中由 2 位放射科医师 (其中一位为副主任医师)分别进行 ROI 的选取,组内 一致性检验显示 ROI 选取及影像组学参数分析结果 具有较高的一致(ICC>0.75)。此外,本研究在针对高 通量预测因子筛选的方法中,参考徐凡等[18]的研究, 采用了 LASSO 法和 Logistics 回归模型实现变量筛 选,筛选后得到了7个影像组学特征,构建的影像组学 模型具有良好的诊断效能,在训练集中的 AUC 为 0.926,敏感度为 81.8%,特异度为 89.7%。对可能存 在的过拟合现象,本研究对所构建的影像组学模型进 行了内部验证,AUC为 0.891,敏感度为 71.4%,特异 度为 95.6%,显示出评估结果更为可靠。

在我们最终筛选出的 7 个影像组学特征(来源于 K_{trans} 参数图 3 个、 K_{ep} 参数图 3 个, V_e 参数图 1 个)中, 包括一阶直方图参数 4 个(K_{trans} -Kurtosis、 K_{trans} -Percentile10、 K_{ep} -Mean 和 K_{ep} -Variance),这些参数反映 的是所测体素的对称性、均匀性以及局部强度分布变 化;灰度共生矩阵参数 2 个(Ve-GLCM-Energy 和 Ken-GLCM-Entrov),这些参数反映的是相邻像素的灰度 模式出现频率和分布;形态学参数1个(K_{trans}-SurfaceVolumeRatio),反映的是肿瘤的形状信息^[19-21]。 上述结果可能是因为常规灌注参数测量的一般是平均 值,组织微循环未被大规模破坏时灌注参数平均值可 以较好地反映组织内部的情况,但脉管浸润往往预示 着肿瘤组织内部微循环血管的不规则破坏,也往往预 示着肿瘤恶性程度的加剧,由此所导致的组织内部坏 死、肿瘤细胞恶性增殖等又进一步加剧了微循环的复 杂性,这时平均值已经难以准确描述组织内部的变化 情况。本研究结果表明基于 DCE-MRI 定量参数图影 像组学特征在预测子宫内膜癌脉管浸润方面具有较高 的效能,且无论训练集还是验证集的 AUC 均高于 DCE-MRI 灌注参数联合模型,说明影像组学确实可 以进一步挖掘整合常规无法观察的肿瘤组织内部细节 信息,从而大大提高诊断准确性。

本研究存在一定的局限性,主要是样本量较少,只 是针对在本院获得的子宫内膜癌 DCE-MRI 图像进行 回顾性分析,因此在后续研究中需联合其他医院进行 大样本多中心的前瞻性研究,进而对本研究结果进行 外部验证。

综上所述,本研究基于 DCE-MRI 定量参数图构 建的影像组学模型对子宫内膜癌脉管浸润情况进行术 前预测,结果显示此影像组学模型可以较好地个体化 预测脉管浸润情况,从而可指导临床为患者制订更精 准的治疗方案。

参考文献:

- [1] Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Bray F, et al. International patterns and trends in endometrial cancer incidence 1978-2013[J].J Natl Cancer Inst, 2018, 110(4): 354-361.
- [2] Mao TL, Ayhan A, Kuo KT, et al. Immunohistochemical study of endometrial high-grade endometrioid carcinoma with or without a concurrent low-grade component: implications for pathogenetic and survival differences [J]. Histopathology, 2015, 67 (4): 474-482.
- [3] Zamani F, Goodarzi S, Hallaji F, et al. Diagnostic value of pelvic MRI for assessment of the depth of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: comparison of new versus old FIGO Sstaging[J].Iran J Radiol, 2012, 9(4):202-208.
- Khan SR, Arshad M, Wallitt K, et al. What's new in imaging for gynecologic cancer[J/OL]. Curr Oncol Rep, 2017, 19 (12): e85. DOI:10.1007/s11912-017-0640-3.
- [5] Cusano E, Myers V, Samant R, et al. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in the absence of lymph node metastases in early-stage endometrial cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(5): 890-894.
- [6] 王成艳,孙美玉.子宫内膜癌组织学分型和淋巴脉管间隙浸润的多 模态 MR 成像研究进展[J].临床放射学杂志,2020,39(9):1885-

1889.

- [7] 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.
- [8] Cao H, Bernard S, Sabourin R, et al. Random forest dissimilarity based multi-view learning for Radiomics application[J].J Pattern Recognition, 2019, 88: 185-197. DOI: 10.1016/j.patcog. 2018.11. 011.
- [9] 杨易,冯峰,傅爱燕,等.基于 T₂WI 和增强 MRI 影像组学列线图 预测宫颈鳞癌淋巴脉管间隙浸润[J].放射学实践,2021,36(4): 494-501.
- [10] Meyer HJ, Hamerla G, Leifels L, et al. Histogram analysis parameters derived from DCE-MRI in head and neck squamous cell cancer-associations with microvessel density[J/OL]. Eur J Radiol,2019,120;e108669. DOI:10.1016/j.ejrad.2019.108669.
- [11] Hu Y,Zhang Y,Cheng J.Diagnostic value of molybdenum target combined with DCE-MRI in different types of breast cancer[J]. Oncol Lett,2019,18(4):4056-4063.
- [12] Yeo DM, Oh SN, Choi MH, et al. Histogram analysis of perfusion parameters from dynamic contrast-enhanced MR imaging with tumor characteristics and therapeutic response in locally advanced rectal cancer[J/OL]. Biomed Res Int, 2018: e3724393. DOI:10.1155/2018/3724393.
- [13] Fasmer KE, Bjornerud A, Ytre-Hauge S, et al. Preoperative quantitative dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging predict aggressive disease in endometrial cancer[J]. Acta Radiol, 2018, 59(8): 1010-1017.
- [14] Haldorsen IS, Gruner R, Husby JA, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence[J]. Eur Radiol, 2013, 23 (10): 2916-2925.
- [15] Fukunaga T, Fujii S, Inoue C, et al. Accuracy of semiquantitative dynamic contrast-enhanced MRI for differentiating type II from type I endometrial carcinoma[J].J Magn Reson Imaging, 2015, 41(6):1662-1668.
- [16] Haldorsen IS, Stefansson I, Gruner R, et al. Increased microvascular proliferation is negatively correlated to tumour blood flow and is associated with unfavourable outcome in endometrial carcinomas[J].Br J Cancer, 2014, 110(1):107-114.
- [17] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges[J].Magn Reson Imaging, 2012, 30(9):1234-1248.
- [18] 徐凡,彭丽君,梁莹莹,等.基于 MR 早期动态增强的影像组学标 签鉴别乳腺良恶性病变的价值[J].放射学实践,2021,36(1):66-70.
- [19] Wei Q, Hu Y. A study on using texture analysis methods for identifying lobar fissure regions in isotropic CT images[J/OL]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2009: e3537-e3540.DOI: 10.1109/IEMBS.2009.5333083.
- [20] Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT[J]. Cancer Imaging, 2013, 13(1): 140-149. DOI: 10.1102/1470-7330.2013.0015.
- [21] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics; images are more than pictures, they are data [J]. Radiology, 2016, 278 (2): 563-577.