

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001826

核医学影像组学及人工智能技术在非小细胞肺癌中的应用分析

王静楠, 霍力, 李方

(1.中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科;核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730)

【摘要】影像组学利用人工智能技术及统计学方法从医学影像中提取定量图像特征数据,将这些图像特征进行筛选并与临床信息建立模型,用于指导疾病的诊疗。影像组学作为一门新兴学科,具有广阔的应用前景。本文将围绕影像组学概述及核医学影像组学在非小细胞肺癌中的应用研究现状、进展及挑战作出综述。

【关键词】核医学影像组学;图像特征;模型构建;非小细胞肺癌

【中图分类号】R445.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-07-09

Clinical application of PET radiomics and artificial intelligence in non-small cell lung cancer

Wang Jingnan, Huo Li, Li Fang

(Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine)

【Abstract】Radiomics is an evolving field in which extraction and screening a large amount of image features could be used to establish predictive models with clinical information through artificial intelligence technology and statistical analysis, thereby improving the diagnostic accuracy, predicting treatment response and prognostication, potentially allowing personalized cancer therapy. As a promising new field, radiomics has broad application prospects. This review will focus on the overview, current status, process and challenges in the clinical application of PET radiomics in non-small cell lung cancer.

【Key words】PET radiomics; image features; predictive model building; non-small cell lung cancer

1 简介

影像组学是从医学影像信息中高通量地提取海量数据,利用人工智能技术及统计学方法对数据进行深层次的挖掘、

分析和解读,以获得比人眼更多的信息量,最终辅助医师作出最准确的判断。影像组学作为一门新兴学科,发展迅速,潜力巨大,其在疾病诊断和鉴别诊断、肿瘤分期与分级、病理学表型预测、治疗方案决策、疗效评估、预后判断等方面均具有重要应用^[1]。

由于肿瘤具有异质性,其内部细胞的基因和蛋白质表型不一致,因此侵入性的组织活检并不能反映整个肿瘤病灶内部的情况^[2]。影像学可以提供肿瘤病灶的整体及内部图像特征,利用影像组学方法无创地多次对这些特征进行定量分析,能比组织活检得到更多肿瘤内部异质性的信息,指导临床作出最佳决策^[3]。我们可以大胆推测,在未来,影像组学可以用于确定肿瘤的基因及蛋白质组学特征、制定个体化治疗方案等,前景广泛,具有巨大发展空间。

影像组学方法的处理流程可以总结为以下五个部分^[4]。

①数据采集:包括患者的影像图像及临床信息。②肿瘤区域标定:通过图像分割及感兴趣区勾画的方法界定肿瘤区域。

作者简介:王静楠, Email: jingnanwang1991@163.com,

研究方向:影响医学与核医学。

通信作者:霍力, Email: HuoLi@pumch.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81571713),北京市科委培育项目基金资助项目(编号:Z151100003915133),首都特色发展基金转化医学资助项目(编号:首发2016-2-40115),中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新资助项目(创新团队项目)(编号:2016-I2M-4-003,2017-I2M-3-001);首都卫生发展科研专项资助项目(编号:2018-2-4014)。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180712.1049.004.html (2017-07-12)

③图像特征提取:主要提取的特征包括强度特征、形状特征、纹理特征和小波特征等。④量化分析与模型构建:通过人工智能技术及统计学方法选择上述特征与患者临床信息结合,构建最佳模型。⑤模型应用与数据库建立:即分类与预测,将上述模型用于肿瘤的诊断、分级分期、病理学表型预测、疗效预后评估等方面。

核医学影像组学的应用在近十年飞速发展^[5]。从某种程度上说,其实我们早已将正电子断层显像(positron emission tomography, PET)图像上得到的特征数据进行分析,这些图像特征数据包括众所周知的标准摄取值(standard uptake value, SUV),其在早期就被广泛应用;相对新的特征数据包括代谢肿瘤体积(metabolic tumor volume, MTV)、病灶总糖酵解值(total lesion glycolysis, TLG),它们对肿瘤的分级分期、疗效监测、预后评估展现出了非常好的结果,对临床具有指导意义^[6]。图像特征数据能够帮助医师从图像上获得比肉眼多得多的定量数据信息。

近期,高通量地提取核医学图像特征并进行分析预测已逐渐成为研究热点。核医学影像不仅包括 PET 的功能图像,还包括电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance image, MRI)的解剖学图像,其图像特征信息量更为丰富。这些图像特征主要包括基于统计学分析得到的一阶(first-order)、二阶(second-order)及高阶(high-order)统计学特征,也包括一些基于模型分析如分形分析(fractal analysis)或基于数学变换如小波变换(curvelet)等得到的图像特征^[7-8]。一阶统计学特征是应用直方图分布强度(histogram-intensity)算法得到的,反映肿瘤区域的全局特征,这些特征包括 SUV 最大值(SUV_{max})、平均值(SUV_{mean})、强度体积直方图(intensity-volume histograms, IVH)或累积 SUV 体积直方图(cumulative SUV-volume histograms, CSH)曲线下面积(area under the curve, AUC),峰度(kurtosis),偏度(skewness),变异系数(coefficient of variation),均匀性(uniformity),等等。二阶统计学特征是应用灰度共生矩阵(grey-level co-occurrence matrix, GLCM)算法得到的,反映肿瘤的局部特征,这些特征包括熵(entropy)、同质性(homogeneity)、关联性(correlation)、不一致性(dissimilarity)、方差(variance)、能量(energy)等。高阶图像特征是应用邻域灰度差分矩阵(neighborhood grey-tone difference matrix, NGTDM)、灰度游程矩阵(grey-level run-length matrix, GLRLM)等算法得到的,反映肿瘤内部相邻区域的特征差异,这些特征包括粗糙度(coarseness)、对比度(contrast)、繁忙度(busyness)、复杂度(complexity)等^[9]。将这些图像特征数据和临床信息相关联,应用人工智能技术和统计学方法分析并建立模型,在头颈部肿瘤、甲状腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌、淋巴瘤等多种肿瘤性疾病中均有应用^[10]。对核医学影像组学的研究意义重大,是人工智能新时代下影像学未来发展的趋势。本文将就核医学影像组学在非小细胞肺癌中的应用情况进行阐述,简要分析目前研究现状及局限性,并展望其发展方向。

2 目前研究现状及进展

2.1 非小细胞肺癌的诊断及分型

非小细胞肺癌传统的影像学特征包括肿瘤病灶的分叶征、毛刺征、支气管血管束束集束征、胸膜牵拉征、支气管截断征及更高的 SUV_{max} 数值等,影像学医师需要对这些传统影像学特征进行综合判断并作出最终诊断。但很多情况下,肺内病灶的特征并不典型,从肉眼上难以分辨。影像组学在传统影像学的基础上,对肺内结节进行定量分析,辅助诊断非小细胞肺癌并对其分型。研究发现, SUV_{max}、变异系数、熵、能量、关联性、同质性这些图像特征可以用来鉴别炎性病灶及非小细胞肺癌病灶,明确淋巴结转移,甚至可以区分非小细胞肺癌的大致病理类型^[11-13]。

在 1 项对肺内结节的形态分形维数(morphological fractal dimension, 代表 CT 图像上的形态学复杂程度)和密度分形维数(density fractal dimension, 代表 PET 图像上病灶内部对 FDG 摄取的异质性)这 2 个图像特征的分析中表明,恶性病灶的 PET/CT 分形维数小于良性病灶,具有统计学意义;且密度分形维数的诊断准确性较 SUV_{max} 高(78% vs. 68%)^[14]。利用恶性病灶的图像特征可以预测肺癌的组织学分型。1 项分析比较腺癌和鳞癌的研究中,24 种影像特征数据在两者中具有统计学差异,且大部分是通过 GLCM 算法得到的。应用线性判别聚类分析(linear discriminant clustering analysis)的方法,腺癌和鳞癌可以被完全区分开^[15]。图像特征分析同样可以用于肺癌患者转移淋巴结良恶性的判断。1 项对肺腺癌患者可疑转移淋巴结评估的研究中,应用变异系数(临界值=2)分析淋巴结的影像学表现,与有经验的影像学医师阅片或传统图像特征(SUV_{max}≥2.5、直径≥1 cm、CT 上 Hu 值≥120)相比,其诊断淋巴结转移灶的敏感性、特异性和准确性均较高(应用影像组学诊断淋巴结转移的敏感性、特异性和准确性分别为 88%, 76%, 82%;有经验的影像学医师阅片为 81%, 67%, 75%;应用传统图像特征为 56%, 60%, 68%)^[15]。

2.2 非小细胞肺癌基因表型的预测

影像组学的宏观图像特征信息与基因及蛋白质表型相关^[16]。利用非小细胞肺癌患者的图像特征预测病灶的分子表型,有望减少侵入性操作数量,指导靶向和免疫个体化治疗。1 项研究将偏度、方差等特征数据与肺腺癌患者年龄、肿瘤分期、SUV_{max} 结合起来预测病灶间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)/c-ros 原癌基因 1(c-ros oncogene 1, ROS1)/ 转染重排(rearranged during transfection, RET)融合基因型的阳性率,其敏感性和特异性分别达 73%和 70%^[17]。另 1 项研究发现,图像特征数据可用于预测非小细胞肺癌病灶表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的突变概率, AUC 为 0.67^[18]。

2.3 非小细胞肺癌患者的预后评估

异质性高的肿瘤具有更强的侵袭性,预示患者的预后较差^[19]。影像科或病理科医师很难从图像或病理切片中判断肿瘤病灶的异质性,而影像组学的图像特征分析能客观且量化地提供此信息,对评估患者预后具有重要意义。已有多项研

究证实,影像组学图像特征数据可以用于预测非小细胞肺癌患者的生存期^[6]。多项研究表明,较小的累积 SUV 体积直方图的曲线下面积,较高的 SUV_{max} 及 MTV,较高的熵值、粗糙度及不一致性意味着较短的肿瘤无进展生存期^[20-23]。

在 1 项纳入 122 例已经进行过治愈或姑息性治疗的非小细胞肺癌患者研究中,应用多因素分析方法,由一阶统计学算法得到的熵这一图像特征是患者生存期的独立预测因素^[24]。1 项研究应用呼吸平均 CT(respiration-averaged CT)校正的 PET 图像提取特征数据,结果表明,由一阶及二阶统计学算法得到的熵、粗糙度这 2 项图像特征可以预测 I~III 期非小细胞肺癌患者的生存期^[25]。在另一项 III 期非小细胞肺癌患者的研究中,将固性度(solidity)及灰度共生矩阵能量这 2 项图像特征数据与传统预后因素如具体分期、年龄、性别、病理学及临床相应特征结合分析,预测不同危险分层患者生存曲线的结果更加准确^[26]。

2.4 非小细胞肺癌患者的疗效评估

影像组学可用于非小细胞肺癌患者的疗效监测,有助于辅助临床选择最佳治疗方案并进行随访,常见用于疗效评估的影像学特征包括熵值、粗糙度、对比度、繁忙度、不一致性^[7, 27, 29]。研究发现,应用熵这一图像特征数据评估放射治疗疗效较 SUV_{max}、MTV、病灶大小更加准确(AUC:0.872 vs. 0.613, 0.806, 0.739),基线熵更高的患者对放射治疗反应较差^[28]。另有研究表明,基线变异系数、对比度、MTV 更高的患者对同步放化疗反应更好,其 AUC 可分别达到 0.781、0.804 及 0.686,且这些图像特征数据在治疗早期的变化可以预测疗效^[30]。1 项应用基于 CT 的实体瘤疗效评估标准(response evaluation criteria in solid tumours, RECIST)评估厄洛替尼治疗后疗效的研究中发现,熵、均匀性及方差这 3 项图像特征数据值较低的患者疗效更好^[31]。也有研究表明不一致性这一图像特征可用于预测患者进行立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)的疗效^[29]。

3 局限性与挑战

影像组学的发展仍处于起步阶段,尚存在诸多问题。首先,图像采集方式及重建方式影响图像特征分析的准确性。不同研究采用的影像设备在图像采集、重建算法、参数设置以及图像质量上存在不同程度的差异。即使是同一研究,也存在示踪剂注射剂量及时相、患者呼吸运动位移干扰带来的误差,这些因素均会对图像特征数据产生不同程度的影响^[10]。1 项纳入 20 例实体肿瘤患者的研究分别应用 10 种重建方式对 PET 图像进行重建,应用影像组学的方法分析了 50 项图像特征,结果显示只有 4 项图像特征数据的变化率 $\leq 5\%$,6 项变化率为 10%~25%,其余 10 项图像特征数据的变化率 $>30\%$,可见图像重建方式对特征值的影响是巨大的^[32]。因此,统一并标准化图像采集及重建参数是进行影像组学研究的首要步骤。其次,由于恶性肿瘤与周围正常组织分界不清楚,难以精确确定肿瘤边界,这就造成感兴趣区勾画这一步骤缺乏可重复性及准确性^[27]。人工勾画方式存在操作者本身及操作者之间的差异,误差大,可重复性较差;半自动或自动

勾画方式采用不同算法对肿瘤病灶进行图像分割,这些不同的分割算法对图像特征数据产生的影响也被多项研究证实^[33-35]。目前各研究采用的分割算法不尽相同,尚无统一的通用分割方法。另外,预测模型的构建依赖样本量、图像特征筛选方法、人工智能算法类型等,因此预测模型普适性差。并且,提取图像特征算法的关键性步骤在各个研究中并未明确提及,这就造成某一研究得到的预测模型无法推广应用于其他研究^[36]。再者,图像特征数据由人工智能方法提取并计算得出,仅仅代表病灶本身的某种性质,与传统图像特征的关联性及其临床意义难以解释,因此影像组学研究也有质疑者存在^[37-38]。最后,目前非小细胞肺癌核医学影像组学的研究多为单中心小样本量研究,且以回顾性研究为主,研究队列纳入样本量的分期、治疗方式均有差异^[9],其真正应用于临床还需大规模多中心前瞻性实验的开展及检验。

4 总结与展望

非小细胞肺癌核医学影像组学具有独特的临床应用优势,有助于医学影像在精准诊疗中的推广。作为一门新兴学科,非小细胞肺癌核医学影像组学研究的发展仍存在很多问题。流程标准化仍是其最大的障碍,这需要大数据多中心的前瞻性研究,以得到可重复性及可比较性强、准确性高的图像特征数据^[39]。另外,研究者应建立非小细胞肺癌影像组学数据库以便于信息共享,提高研究效率。人工智能固然强大,但其只起到辅助作用,影像科医师是不可能被替代的。后续研究也应探索影像组学如何辅助影像科医师阅片,使患者得到最佳获益。总之,随着人工智能的发展,影像组学有望于不久的将来进入实际临床工作,为非小细胞肺癌的个体化精准诊疗提供巨大帮助。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Asselin MC, O'Connor JP, Boellaard R, et al. Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 447-455.
- [3] O'Connor JP, Rose CJ, Waterton JC, et al. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(2): 249-257.
- [4] 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.
- [5] El Naqa I, Grigsby P, Apte A, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes[J]. Pattern Recognit, 2009, 42(6): 1162-1171.
- [6] Lee JW, Sang ML. Radiomics in oncological PET/CT: clinical applications[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2018, 52(3): 170-189.
- [7] Chicklore S, Goh V, Siddique M, et al. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis[J]. Eur J Nucl

- Med Mol Imaging, 2013, 40(1):133–140.
- [8] Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? [J]. Insights Imaging, 2012, 3(6):573–589.
- [9] Cook GJR, Siddique M, Taylor BP, et al. Radiomics in PET: principles and applications [J]. Clin Transl Imaging, 2014, 2(3):269–276.
- [10] Sollini M, Cozzi L, Antunovic L, et al. PET Radiomics in NSCLC: state of the art and a proposal for harmonization of methodology [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):358.
- [11] Ha S, Choi H, Cheon GJ, et al. Autoclustering of non-small cell lung carcinoma subtypes on 18F-FDG PET using texture analysis: a preliminary result [J]. Nucl Med Mol Imaging, 2014, 48(4):278–286.
- [12] Kim DH, Jung JH, Son SH, et al. Prognostic significance of intratumoral metabolic heterogeneity on 18F-FDG PET/CT in pathological N0 non-small cell lung cancer [J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(9):708–714.
- [13] Van Goómez Loópez O. Heterogeneity in 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography of non-small cell lung carcinoma and its relationship to metabolic parameters and pathologic staging [J]. Mol Imaging, 2014, 13:1–12.
- [14] Miwa K, Inubushi M, Wagatsuma K, et al. FDG uptake heterogeneity evaluated by fractal analysis improves the differential diagnosis of pulmonary nodules [J]. Eur J Radiol, 2014, 83(4):715–719.
- [15] Budiawan H, Cheon GJ, Im HJ, et al. Heterogeneity analysis of 18F-FDG uptake in differentiating between metastatic and inflammatory lymph nodes in adenocarcinoma of the lung: comparison with other parameters and its application in a clinical setting [J]. Nucl Med Mol Imaging, 2013, 47(4):232–241.
- [16] Mazurowski MA. Radiogenomics: what it is and why it is important [J]. J Am Coll Radiol, 2015, 12(8):862–866.
- [17] Yoon HJ, Sohn I, Cho JH, et al. Decoding tumor phenotypes for ALK, ROS1, and RET fusions in lung adenocarcinoma using a radiomics approach [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(41):e1753.
- [18] Yip SS, Kim J, Coroller TP, et al. Associations between somatic mutations and metabolic imaging phenotypes in non-small cell lung cancer [J]. J Nucl Med, 2017, 58(4):569–576.
- [19] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data [J]. Radiology, 2016, 278(2):563–577.
- [20] Apostolova I, Rogasch J, Buchert R, et al. Quantitative assessment of the asphericity of pretherapeutic FDG uptake as an independent predictor of outcome in NSCLC [J]. BMC Cancer, 2014, 14:896.
- [21] Hatt M, Majdoub M, Vallières M, et al. 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort [J]. J Nucl Med, 2015, 56(1):38–44.
- [22] Desseroit MC, Visvikis D, Tixier F, et al. Development of a nomogram combining clinical staging with 18F-FDG PET/CT image features in non-small-cell lung cancer stage I–III [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(8):1477–1485.
- [23] Tixier F, Hatt M, Valla C, et al. Visual versus quantitative assessment of intratumor 18F-FDG PET uptake heterogeneity: prognostic value in non-small cell lung cancer [J]. J Nucl Med, 2014, 55(8):1235–1241.
- [24] Win T, Miles KA, Janes SM, et al. Tumor heterogeneity and permeability as measured on the CT component of PET/CT predict survival in patients with non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(13):3591–3599.
- [25] Cheng NM, Fang YH, Tsan DL, et al. Respiration-averaged CT for attenuation correction of PET images—impact on PET texture features in non-small cell lung cancer patients [J]. PLoS One, 2016, 11(3):e0150509.
- [26] Fried DV, Mawlawi O, Zhang L, et al. Stage III non-small cell lung cancer: prognostic value of FDG PET quantitative imaging features combined with clinical prognostic factors [J]. Radiology, 2016, 278(1):214–222.
- [27] Thawani R, McLane M, Beig N, et al. Radiomics and radiogenomics in lung cancer: a review for the clinician [J]. Lung Cancer, 2018, 115:34–41.
- [28] Pyka T, Bundschuh RA, Andratschke N, et al. Textural features in pre-treatment 18F-FDG-PET/CT are correlated with risk of local recurrence and disease-specific survival in early stage NSCLC patients receiving primary stereotactic radiation therapy [J]. Radiat Oncol, 2015, 10:100.
- [29] Lovinfosse P, Janvary ZL, Coucke P, et al. FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(8):1453–1460.
- [30] Dong X, Sun X, Sun L, et al. Early change in metabolic tumor heterogeneity during chemoradiotherapy and its prognostic value for patients with locally advanced non-small cell lung cancer [J]. PLoS One, 2016, 11(6):e0157836.
- [31] Cook GJ, O'Brien ME, Siddique M, et al. Non-small cell lung cancer treated with erlotinib: heterogeneity of 18F-FDG uptake at PET—association with treatment response and prognosis [J]. Radiology, 2015, 276(3):883–893.
- [32] Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, et al. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters [J]. Acta Oncol, 2010, 49(7):1012–1016.
- [33] Dong X, Wu P, Sun X, et al. Intra-tumour 18F-FDG uptake heterogeneity decreases the reliability on target volume definition with positron emission tomography/computed tomography imaging [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2015, 59(3):338–345.
- [34] Cui H, Wang X, Feng D. Automated localization and segmentation of lung tumor from PET-CT thorax volumes based on image feature analysis [J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2012, 2012:5384–5387.
- [35] Leijenaar RT, Carvalho S, Velazquez ER, et al. Stability of FDG-PET Radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability [J]. Acta Oncol, 2013, 52(7):1391–1397.
- [36] Hatt M, Tixier F, Pierce L, et al. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(1):151–165.
- [37] Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: a systematic review [J]. PLoS One, 2015, 10(5):e0124165.
- [38] Orhac F, Soussan M, Maisonneuve JA, et al. Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis [J]. J Nucl Med, 2014, 55(3):414–422.

(责任编辑:唐秋姗)