

❖ 综述

Research progresses and clinical application of radiomics in ^{18}F -FDG PET/CT

GAO Chao^{1,2}, SUN Yingying^{1,2}, SUN Xilin^{1,2*}

(1. TOF-PET/CT/MR Center, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150028, China;

2. Molecular Imaging Research Center [MIRC], Harbin Medical University, Harbin 150028, China)

[Abstract] In recent years, clinical applications of PET developed rapidly. With ^{18}F -FDG and other types in vivo radioactive molecular tracers, PET can provide tumor information in vivo from the functional and molecular levels. Radiomics is a medical imaging analysis approach based on computer learning. In the microscopic molecular level, changes of gene or protein can be reflected in macroscopic image pictures. Through deep mining of image features, the changes of human tissue, cells and genes can be reflected for predicting and evaluating the heterogeneity of tumors. The process of imaging omics and the key and difficult points of research and clinical applications of ^{18}F -FDG PET imaging omics were focused, and the current progresses of ^{18}F -FDG PET in imaging histology for predicting tumor molecular subtypes were reviewed in this article.

[Keywords] fluorodeoxyglucose F18; positron-emission tomography; tomography, X-ray computed; radiomics

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.08.028

影像组学在 ^{18}F -FDG PET/CT 研究进展及临床应用

高 超^{1,2}, 孙莹莹^{1,2}, 孙夕林^{1,2*}

(1. 哈尔滨医科大学附属第四医院 TOF-PET/CT/MR 中心, 黑龙江 哈尔滨 150028;

2. 哈尔滨医科大学分子影像研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150028)

[摘 要] 近年来, PET 临床应用发展迅速, 借助 ^{18}F -FDG 或多种类型在体放射性分子示踪剂, 可无创地从功能及分子水平提供活体内肿瘤信息。影像组学是基于计算机学习的医学影像分析方法。微观分子水平上的基因或蛋白质变化可在宏观影像图片上有所体现。深度挖掘影像特征, 可反映人体组织、细胞和基因水平变化, 预测和评估肿瘤异质性。本文聚焦于影像组学流程和研究重点、难点及 ^{18}F -FDG PET 影像组学临床应用, 对目前 ^{18}F -FDG PET 影像组学预测肿瘤分子分型相关进展进行综述。

[关键词] 氟脱氧葡萄糖 F18; 正电子发射断层显像; 体层摄影术, X 线计算机; 影像组学

[中图分类号] R445; R817.84 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2020)08-1239-04

近年来, PET 临床应用发展迅速, 利用不同类型放射性分子示踪剂, 在体显示生物分子代谢、受体及神经介质等分布, 是当前最先进的分子影像技术, 在诊断、鉴别诊断疾病及疗效评价等方面应用广泛^[1]。临

床应用最广泛的示踪剂是糖代谢显像剂 ^{18}F -FDG, 目前仅根据 ^{18}F -FDG 图像中的半定量参数——最大标准摄取值(maximal standardized uptake value, SUV_{max})等评估肿瘤代谢特征^[2], 其中的更深层次信息亟待挖

[基金项目] 国家自然科学基金(81627901)、国家重点基础研究发展计划(2015CB931800)。

[第一作者] 高超(1992—), 女, 黑龙江佳木斯人, 硕士, 医师。研究方向: 分子影像学。E-mail: jellygc@outlook.com

[通信作者] 孙夕林, 哈尔滨医科大学附属第四医院 TOF-PET/CT/MR 中心, 150028; 哈尔滨医科大学分子影像研究中心, 150028。

E-mail: sunxl@ems.hrbmu.edu.cn

[收稿日期] 2020-02-20 **[修回日期]** 2020-07-09

掘。影像组学是基于计算机学习的医学影像分析方法,通过机器学习方法高通量地从医学影像图像中提取定量影像特征,进而筛选影像组学特征,构建组学模型,深入解析临床信息^[3]。影像组学在放射学领域运用较早,方法较为成熟,20 世纪 90 年代初已广泛用于 CT 和 MRI,但无法精确评估生物组织分子及功能水平变化。PET 的出现使微观分子水平上的基因或蛋白质变化可在宏观影像图片上有所体现,为实现无创预测和评估肿瘤内异质性成为可能。本文聚焦于影像组学流程和研究重点、难点及¹⁸F-FDG PET 影像组学临床应用,对目前¹⁸F-FDG PET 影像组学预测肿瘤分子分型相关进展进行综述。

1 影像组学的流程及研究重难点

2012 年,荷兰学者 LAMBIN 在国际上首次提出影像组学概念,主要灵感源于生物医学领域中肿瘤异质性的研究^[4];2014 年,GILLIES 在北美放射学会(Radiological Society of North America, RSNA)报告中指出通过对各种医学影像图像的深入研究和分析可进一步量化肿瘤组织微环境,与仅从视觉层面解读医学影像图像的传统临床医学相比,影像组学可深入挖掘图像的生物学特征和本质并为临床医师提供临床决策支持^[5],本文以 PET 图像影像组学为主。

1.1 影像组学流程 影像组学流程包括图像采集和重建、图像分割、特征提取和构建分析模型,与传统 PET/CT 诊断流程相似。SUV 是¹⁸F-FDG PET 中常规提取的定量特征,通常是从肿瘤中的单个体素(SUV_{max})或对应于肿瘤代谢最活跃部分的小 ROI (1 ml)计算得出[峰值标准摄取值(peak standardized uptake value, SUV_{peak})]^[6]。显然上述测量方法过于粗糙,无法反映肿瘤内可能存在的代谢不均一性。通过影像组学研究 PET 图像提取优质特征,包括直方图衍生指数和纹理特征,能更好地表征肿瘤内相关信息,可无创、多次、重复预测肿瘤分子分型,从而更全面、客观、及时地评估病情及管理患者。

1.2 影像组学 PET 图像处理重点和难点——图像分割 PET 图像组学处理的重点和难点在于准确分割肿瘤。目前分割肿瘤有多种方法,如手动法、基于阈值、基于梯度学习及自动分割方法^[7],而纹理特征对分割方法很敏感^[8]。手动分割直观且简单,通常效果最佳^[9],但过于主观,且耗时、费力、可重复性较低^[10-11]。固定阈值或自适应阈值分割快速、简单、直观,固定相对阈值法允许体素强度高于 SUV_{max} 的 40%,为临床最常用的固定阈值方法^[12],但未考虑背景强度,可低

估代谢活性较低肿瘤的体积。雀巢法是影像组学领域最常用的自适应阈值处理方法,通过肿瘤代谢活性与背景强度之间的函数来确定阈值(T)^[12-13],但仍存在低估肿瘤体积的问题,易受对比剂变化、噪声和异质性的影响^[13-14]。相比阈值方法,基于梯度的肿瘤分割方法准确性更高、更可靠^[15],但基于 CT 肿瘤轮廓得出的肿瘤体积比基于 PET 更大^[14]。自动肿瘤分割方法已有数种基于算法的分割方法,包括模糊 C 均值(fuzzy c-means, FCM)^[16]和模糊局部自适应贝叶斯(fuzzy locally adaptive Bayesian, FLAB)^[17],显示出更高准确性,并降低对噪声和图像质量的依赖性,其中 FLAB 算法对 < 2 cm 病变的分割效果优于 FCM 算法^[18]。目前尚无统一及最佳分割方法,仍需进一步研究。

2 PET 影像组学的临床应用

国内外已有大量研究^[18-21]关注 PET 图像中各种纹理特征的应用及其价值,针对肺癌、肝癌、乳腺癌、鼻咽癌、淋巴瘤、胰腺癌等肿瘤取得了令人满意的结果。在患者数量不足的情况下,部分研究采用一些技术手段,如外部队列验证^[22-23]甚至深度学习技术^[24],取得了建设性成果。此外,现已提出数种方法以使纹理特征计算变异性的影响最小化^[23,25],在方法学和预后评估方面均得到满意结果。LIM 等^[20]应用 PET 组学特征,成功以非侵入性方式预测胰腺导管腺癌患者基因突变状态,其中 KRAS 和 SMAD4 基因改变与胰腺导管腺癌中基于 FDG PET 的纹理特征显著相关。有关套细胞淋巴瘤的研究^[26]也采用此方法。周子东等^[27]针对 36 例接受¹⁸F-FDG PET/CT 的原发性肝癌患者鉴别低分化肝癌与肝内胆管细胞癌,筛选提取的 105 个特征后,最终得到 2 个 PET/CT 影像组学特征(Sphericity 和 ZoneVariance),通过 Logistic 回归模型得到的 ROC 曲线的 AUC 为 0.932。ZHANG 等^[28]对 248 例非小细胞肺癌患者进行回顾性组学分析,结合从常规采集的 PET 和 CT 中提取的肿瘤异质性特征,最后以 10 个组学特征构建出影像组学模型,能很好地区分表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变和 EGFR 野生型,AUC 在训练组中为 0.79,在验证组中为 0.85,而临床模型为 0.75 和 0.69;结合临床变量和组学特征,训练组的 AUC 增至 0.86[95% CI (0.80, 0.91)],验证组 AUC 增至 0.87[95% CI (0.79, 0.95)],具有高预测 EGFR 突变效能。PET 组学特征在基因预测方面效果显著,将 PET 代谢影像组学模型方法扩展应用于临床,对早

期诊断疾病及预测预后、评估疗效等极具价值。

此外, PET 影像组学特征模型对于评估肿瘤患者预后及风险分层也显示出良好性能。LI 等^[29]采用支持向量机方法回顾性分析 127 例神经胶质瘤的 PET 图像, 预测神经胶质瘤患者异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)基因型和患者预后, 并分别建立组学模型、临床模型及组合模型, 发现¹⁸F-FDG 代谢相关特征可有效预测神经胶质瘤的 IDH 基因型, 其中结合年龄、肿瘤代谢类型和放射学特征的组合模型结果最佳, 训练队列的 AUC 为 0.911[95% CI(0.895, 0.931)], 验证队列为 0.900[95% CI(0.877, 0.923)]; 根据预测结果以 Kaplan-Meier 曲线和对数秩检验对总生存期进行分析, 高、低风险组之间预测总生存期存在显著差异。采用 FLAB 算法和 3D SlicerTM 分割对 PET 和 CT 图像进行分割, 定量分析肿瘤异质性及分层管理患者风险, 所构建模型不仅能成功进行风险分层预测, 还可与临床信息发挥互补作用^[30]。

综上所述, 应用 PET 组学可预测不同类型肿瘤基因表型, 在一定程度上优于根据临床信息进行诊断; 二者结合构建模型可进一步提升结果的特异性与准确性, 组学特征与生物临床评分结合并可能有助于风险分层^[24]。

3 小结与展望

影像组学是具有潜力的领域, 建立 PET 图像影像组学模型可的非侵入性探查整个肿瘤状态, 采用机器学习方法处理临床大数据优势明显。此外, PET 影像组学对于肿瘤分子分型可视化研究具有独特的潜在价值, 可协助医师进行临床决策, 制定个性化剂量, 实施个体化治疗。新型技术与临床紧密结合可能更加突显不同示踪剂的独特价值。在大数据和人工智能机器学习分析临床大数据的时代, 人工智能技术将是发展新一代癌症无创诊疗技术的重要辅助工具。生物医学领域、工程计算机领域等之间的合作日趋紧密, 但目前从图像采集到统计学分析以及放射治疗计划实施等方面依然缺乏共识, 标准化流程至关重要。影像组学有望在肿瘤精确医疗中发挥重要作用。

[参考文献]

- [1] FARWELL M D, PRYMA D A, MANKOFF D A. PET/CT imaging in cancer: Current applications and future directions[J]. Cancer, 2015, 120(22):3433-3445.
- [2] GOMEZ C R. Editorial: Tumor hypoxia: Impact in tumorigenesis, diagnosis, prognosis, and therapeutics[J]. Front Oncol, 2016, 6:229.
- [3] LAMBIN P, LEIJENAAAR R T H, DEIST T M, et al. Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12):749-762.
- [4] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAAR R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4):441-446.
- [5] GILLIES R J, KINAHAN P E, HIRCAK H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2):563-577.
- [6] THIE J A. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage[J]. J Nucl Med, 2004, 45(9):1431-1434.
- [7] FOSTER B, BAGCI U, MANSOOR A, et al. A review on segmentation of positron emission tomography images [J]. Comput Biol Med, 2014, 50:76-96.
- [8] HATT M, TIXIER F, REST C C L, et al. Robustness of intratumour ¹⁸F-FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40(11):1662-1671.
- [9] BAGCI U, FOSTER B, MILLERJASTER K, et al. A computational pipeline for quantification of pulmonary infections in small animal models using serial PET-CT imaging [J]. EJNMMI Res, 2013, 3(1):55.
- [10] HATT M, REST C C L, ALBARGHACH N M, et al. PET functional volume delineation: A robustness and repeatability study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38(4):663-672.
- [11] BAGCI U, YAO J, CABAN J, et al. A graph-theoretic approach for segmentation of PET images[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011:8479-8482.
- [12] ORLHAC F, SOUSSAN M, MAISONOBE J, 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.
- [13] NESTLE U, KREMP S, SCHAEFERSCHULER A, et al. Comparison of different methods for delineation of ¹⁸F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer[J]. J Nucl Med, 2005, 46(8):1342-1348.
- [14] HATT M, REST C C L, van BAARDWIJK A, et al. Impact of tumor size and tracer uptake heterogeneity in (¹⁸)F-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation[J]. J Nucl Med, 2011, 52(11):1690-1697.
- [15] WERNERWASIK M, NELSON A, CHOI W, et al. What is the best way to contour lung tumors on PET scans? Multiobserver validation of a gradient-based method using a NSCLC digital PET phantom[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(3):1164-1171.
- [16] 李杰, 叶宇煌. 基于改进模糊 C 均值聚类的心脏图像分割方法

- [J]. 莆田学院学报, 2020, 27(2):89-92, 98.
- [17] HATT M, REST C C L, TURZO A, et al. A fuzzy locally adaptive bayesian segmentation approach for volume determination in PET[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2009, 28(6):881-893.
- [18] 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.
- [19] LI P, WANG X, XU C, et al. (18)F-FDG PET/CT radiomic predictors of pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(5):1116-1126.
- [20] LIM C H, CHO Y S, CHOI J Y, et al. Imaging phenotype using (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based radiomics and genetic alterations of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(9): 2113-2122.
- [21] LI X, YIN G, ZHANG Y, et al. Predictive power of a radiomic signature based on (18)F-FDG PET/CT images for EGFR mutational status in NSCLC[J]. Front Oncol, 2019, 9:1062.
- [22] WELCH M, MCINTOSH C, HAIBEKAINS B, et al. Vulnerabilities of radiomic signature development: The need for safeguards[J]. Radiother Oncol, 2019, 130:2-9.
- [23] LUCIA F, VISVIKIS D, VALLIERES M, et al. External validation of a combined PET and MRI radiomics model for prediction of recurrence in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(4):864-877.
- [24] ARIMURA H, SOUFI M, KAMEZAWA H, et al. Radiomics with artificial intelligence for precision medicine in radiation therapy[J]. J Radiat Res, 2019, 60(1):150-157.
- [25] ORLHAC F, BOUGHDAD S, PHILIPPE C, et al. A postreconstruction harmonization method for multicenter radiomic studies in PET [J]. J Nucl Med, 2018, 59(8): 1321-1328.
- [26] MAYERHOEFER M E, RIEDL C C, KUMAR A, et al. Radiomic features of glucose metabolism enable prediction of outcome in mantle cell lymphoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(13):2760-2769.
- [27] 周子东, 查悦明, 黄文山, 等. ¹⁸F-FDG PET-CT 影像组学鉴别中低分化肝细胞癌和肝内胆管细胞癌[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2019, 8(2):154-158.
- [28] ZHANG J, ZHAO X, ZHAO Y, et al. Value of pre-therapy (18)F-FDG PET/CT radiomics in predicting EGFR mutation status in patients with non-small cell lung cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(5):1137-1146.
- [29] LI L, MU W, WANG Y, et al. A non-invasive radiomic method using (18)F-FDG PET predicts isocitrate dehydrogenase genotype and prognosis in patients with glioma[J]. Front Oncol, 2019, 9:1183.
- [30] DESSEROIT M C, 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(2): 3325-3330.

文章题名要求

▲题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要、最特定的内容,要符合编制题录、索引和检索的有关原则,并有助于选定主题词。

▲中文题名一般不宜超过 20 个字,必要时可加副题名。

▲英文题名应与中文题名含义一致。

▲题名应避免使用非公知公用的缩写词、字符、代号,尽量不出现数学公式和化学式。