

◆综述

Application progresses of radiomics in diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma

CHEN Dongming, JIN Guanqiao*

(Medical Imaging Center [Department of Medical Imaging], Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China)

[Abstract] Radiomics features extracted from a large number of medical images with the assistance of computer software can reflect the heterogeneity of tumor, having important application value in diagnosis, evaluation on therapeutic efficacy, prediction of complications, recurrence and metastasis, etc., and is expected to help realize individualized treatment. The application progresses of radiomics in diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma were reviewed in this paper.

[Keywords] nasopharyngeal neoplasms; radiomics; texture features

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.09.035

影像组学用于鼻咽癌诊疗进展

陈东明, 金观桥*

[广西医科大学附属肿瘤医院医学影像中心(医学影像科), 广西 南宁 530021]

[摘要] 影像组学借助计算机软件从大量医学图像中提取影像学特征,以反映肿瘤异质性,在诊断、评估疗效、预测并发症及复发转移等方面具有重要应用价值,有望帮助临床实现个体化治疗。本文对影像组学用于鼻咽癌诊疗中的应用进展进行综述。

[关键词] 鼻咽肿瘤; 影像组学; 纹理特征

[中图分类号] R739.6; R445 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2021)09-1419-04

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是起源于鼻咽黏膜上皮的头颈部恶性肿瘤,在我国南方发病率较高,尤以广西、广东两省发病率和死亡率最高^[1]。随着调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)的广泛应用和化学治疗(简称化疗)策略的优化,NPC预后有了较大改善,5年局部无复发生存(local recurrence free survival, LRFS)率已达83.0%~91.8%,5年区域无复发生存(regional recurrence free survival, RRFS)率91.0%~96.4%^[2-3];但仍有约10%患者经IMRT或IMRT联

合化疗后出现局部或区域复发,约15%~30%经根治性治疗后出现远处转移^[4]。影像组学可从大量医学图像中以高通量提取并分析高维定量影像学特征,反映肿瘤潜在异质性,对诊断肿瘤、评价疗效及预测预后等具有重要应用价值^[5]。本文对影像组学在NPC诊疗过程中的应用进展进行综述。

1 诊断与鉴别诊断

术前确诊NPC需经鼻咽内镜切取组织进行活检,NPC可与腺样体共存或隐匿在腺样体组织中^[6],给准确取材造成一定困难,影像组学有望协助解决这一临

[基金项目] 国家自然科学基金(81760533)、广西影像医学临床医学研究中心建设(桂科AD20238096)。

[第一作者] 陈东明(1994—),男,江西赣州人,在读硕士。研究方向:分子影像学及核医学。E-mail: 1315716612@qq.com

[通信作者] 金观桥,广西医科大学附属肿瘤医院医学影像中心(医学影像科),530021。E-mail: jinguanqiao77@gxmu.edu.cn

[收稿日期] 2020-07-07 [修回日期] 2021-06-11

床难题。TSAI 等^[7]研究表明,增强 CT 纹理分析有助于鉴别 NPC 与正常腺样组织。MRI 的软组织对比度优于 CT,将其作为图像来行影像组学分析,或可更好地协助临床活检。影像组学对于鉴别 NPC 与鼻咽部炎症同样具有重要价值。LV 等^[8]研究证实,基于 PET/CT 影像组学特征可鉴别 NPC 与慢性炎症,准确率高于最大标准摄取值等传统指标;且影像组学特征的绝对尺度鲁棒性较差并不一定代表其鉴别疾病效能不佳,提示不应过分强调影像组学特征的鲁棒性。DU 等^[9]进一步提出特征选择和分类方法的最佳组合形式,以提高影像组学鉴别 NPC 复发与炎症的效能。姚佳佳等^[10]发现,基于 CT 影像组学特征建立模型可有效区分上行型与下行型 NPC,有助于临床有针对性地制订治疗策略。结合临床信息构建模型将进一步提高诊断效能。

2 评估疗效

考虑到肿瘤的解剖位置和放射敏感性,对 NPC 的主要治疗方案是以放射治疗(简称放疗)为主的个体化综合治疗。早期、有效且准确评估放、化疗疗效是选择和调整治疗方案的重要参考依据。PENG 等^[11]建立 PET/CT 影像组学模型,将 NPC 患者分为低风险组和高风险组,组间 5 年无病生存期(disease free interval, DFI)存在显著差异;该模型的 18 个特征均与 DFI 率显著相关,以之进行风险分层及选择指导诱导化疗(induction chemotherapy, IC)方案的效果优于基于血浆 EB 病毒 DNA 模型。ZHAO 等^[12]证实 MRI 纹理特征评估 IC 疗效同样具有良好效能。治疗前借助影像组学模型对患者进行风险分层和治疗后准确评估疗效均有利于制定并调整个体化治疗策略,以避免不必要的不良反应和医疗费用。XU 等^[13]开发了 MRI 影像组学模型预测颈部转移淋巴结对放、化疗的反应,并加以验证;但目前未见基于原发肿瘤和转移淋巴结的影像组学特征模型。

3 放疗相关并发症

放射性口干症是放疗常见并发症之一。WU 等^[14]观察 59 例头颈部肿瘤患者(包括 34 例 NPC)的 CT 影像组学特征,发现 IMRT 过程中腮腺相关特征均有明显变化,根据其所提出的 CT 口干燥症评分(CT-based xerostomia score, CTXS)进行评估的结果与口干燥症分级结果呈显著正相关,以之预测口干燥症严重程度准确率为 79%~98%;依据治疗第 5 周 CTXS 结果预测放疗完成后口干燥症程度的准确率及敏感度均为 100%。放射性颞叶损伤(radiation-

induced temporal lobe injury, RTLI)是放疗后主要神经系统并发症,尤其对于 T3 或 T4 期患者^[15]。ZHANG 等^[16]从 MRI 中提取内侧颞叶与早期 RTLI 相关性最强的 20 个影像组学特征,并成功建立 3 个模型,其预测 RTLI 的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.872、0.836 及 0.780。以上模型均有助于判断是否需要后续治疗进行调整。

4 预测预后

TNM 分期对于风险分层及评估预后等的作用至关重要,但 TNM 分期相同的不同患者的预后却可不同^[17]。传统 TNM 分期仅以大体解剖为基础,未考虑肿瘤内部的异质性。影像组学可定量分析肿瘤内部的异质性,对于评估预后拥有巨大潜力。ZHUO 等^[18]成功利用 MRI 纹理特征对非转移 NPC 患者进行风险分层,其稳定性优于 T 分期。BOLOGNA 等^[19]的研究亦证实影像组学可预测晚期 NPC 患者总生存期。影像组学特征与临床信息相结合可为准确评估预后提供更多信息。LV 等^[20]联合应用 PET 和/或 CT 特征及临床资料(年龄、性别、TNM 分期及血浆 EB 病毒 DNA 等)建立预测 NPC 预后模型,发现其预测效果明显优于单一模型。另有研究^[21]显示,结合血浆 EB 病毒 DNA 和 PET/CT 图像纹理特征可细化未转移和已转移 NPC 患者的预后分层。SHEN 等^[22]同样发现加入血浆 EB 病毒 DNA 可提高 MRI 影像组学模型预测预后的准确率。LEE 等^[23]认为原发肿瘤和淋巴结转移瘤的生物学特性并不相同,精准医学可能需要考虑在原发肿瘤影像组学信息中加入转移区域淋巴结的信息。以上研究均直接分析整个肿瘤的纹理特征,而瘤内不同区域存在异质性,可能反映不同的生物学行为^[24];忽略这些细微差异可能导致影像组学生物标志物的能力受到限制。

XU 等^[25]综合分析 PET/CT 识别的肿瘤内表型一致的亚区,并构建多区域影像组学生物标志物,用以预测患者接受放疗或同步放、化疗后的无进展生存期(progression free survival, PFS),结果显示根据分区生物标记物预测 PFS 的效能优于全肿瘤生物标记物。WU 等^[26]发现早期和晚期鼻咽癌 MRI 影像组学特征存在差异,仅基于 T1~T2 期或 T3~T4 期特征预测 NPC 预后的效能优于基于整个数据集,提示对影像组学特征进行更细致的分层可提高预测效能。ZHANG 等^[27]从预处理 MRI 中提取影像组学特征,自活检标本的全视野数字切片中提取组织病理学特征,并加入独立的临床预后因素,由此构建多维度诺模图,并发现

临床、组织病理学和影像组学特征存在互补作用,多维度诺模图预测治疗失败的效能优于临床模型。基于不同维度(个体、组织、细胞及分子等)特征构建联合模型将是未来的发展趋势。

5 复发与转移

NPC 复发与远处转移是导致治疗失败的主要原因,但治疗过程中难以监测肿瘤复发或转移;影像组学为此提供了新的解决途径。AKRAM 等^[28]发现治疗前复发和非复发区域 NPC 的 MRI 影像组学特征存在差异,利用这些差异可于治疗前识别肿瘤内放射抵抗区域,必要时及时改变放疗策略。LI 等^[29]基于治疗前频谱选择性衰减反转恢复 T2WI 影像组学特征,结合机器学习方法构建模型,可成功早期预测肿瘤放射野内复发。ZHANG 等^[30]基于预处理 MRI 建立的包含临床资料的影像组学列线图具有良好的预测局部复发能力,并成功将患者分为低危及高危组,组间 LRFS 差异显著;其另一项研究^[31]建立的模型则可成功预测 NPC 远处转移。PENG 等^[32]通过分析预处理 PET/CT 影像组学特征成功预测局部晚期 NPC 局部区域复发及远处转移,将序列浮动前向选择(sequential floating forward selection, SFFS)特征筛选与支持向量机(support vector machine, SVM)分类器相结合,得到的优化特征集复发及转移的 AUC 为 0.829,敏感度为 84.38%,特异度为 77.36%,提示将机器学习选择特征与影像组学中的经典分类器相结合,可采用有限训练数据集进一步提升影像组学分类或预测模型的准确率和可靠性。

6 挑战与展望

虽然影像组学在诊断 NPC、评估疗效、预测并发症、预后及复发转移等方面均已取得部分成果,但仍有诸多问题亟待解决^[33]:①不同医疗单位所用扫描设备及成像参数不同,图像后处理方法存在极大差别,尚未建立统一标准;②目前主要采用手动或者半自动方法勾画 ROI,操作者主观因素影响明显,可重复性差;③提取影像组学特征所用软件及构建模型方法多种多样,导致研究成果的可比性差;④现有 NPC 影像组学研究多为小样本、单中心回顾性研究,需要高质量、大样本、多中心前瞻性研究进一步验证和探索。影像组学是医工结合的新领域,相关研究在 NPC 诊疗过程中展现出巨大潜在应用价值。相信随着上述问题的逐一解决,影像组学与基因组学、蛋白组学或代谢组学等生物标志物相结合,将发挥越来越重要的作用。

[参考文献]

- [1] WEI K R, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China, 2013 [J]. Chin J Cancer, 2017, 36(1):90.
- [2] SETTON J, HAN J, KANNARUNIMIT D, et al. Long-term patterns of relapse and survival following definitive intensity-modulated radiotherapy for non-endemic nasopharyngeal carcinoma[J]. Oral Oncology, 2016, 53:67-73.
- [3] SUN X, SU S, CHEN C, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: An analysis of survival and treatment toxicities [J]. Radiother Oncol, 2014, 110(3):398-403.
- [4] 中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会, 李金高, 陈晓钟, 等. 鼻咽癌复发、转移诊断专家共识 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(1): 7-15.
- [5] LAMBIN P, LEIJENAAR 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.
- [6] WU Y P, CAI P Q, TIAN L, et al. Hypertrophic adenoids in patients with nasopharyngeal carcinoma: Appearance at magnetic resonance imaging before and after treatment[J]. Chin J Cancer, 2015, 34(3):130-136.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 姚佳佳, 杨镭, 赵丽娜, 等. 上行型与下行型鼻咽癌相关影像组学特征 [J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(7):819-826.
- [11] PENG H, DONG D, FANG M J, et al. Prognostic value of deep learning PET/CT-based radiomics: Potential role for future individual induction chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(14):4271-4279.
- [12] 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.
- [13] XU H, LIU J, HUANG Y, et al. MRI-based radiomics as response predictor to radiochemotherapy for metastatic cervical lymph node in nasopharyngeal carcinoma[J]. Br J Radiol, 2021, 94(1122):20201212.
- [14] WU H, CHEN X, YANG X, et al. Early prediction of acute

- xerostomia during radiation therapy for head and neck cancer based on texture analysis of daily CT[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(4):1308-1318.
- [15] KONG C, ZHU X Z, LEE T F, et al. LASSO-based NTCP model for radiation-induced temporal lobe injury developing after intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26378.
- [16] 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.
- [17] NG W T, YUEN K T, AU K H, et al. Staging of nasopharyngeal carcinoma-the past, the present and the future[J]. *Oral Oncology*, 2014, 50(6):549-554.
- [18] ZHUO E H, ZHANG W J, LI H J, 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.
- [19] BOLOGNA M, CORINO V, CALARESO G, et al. Baseline MRI-radiomics can predict overall survival in non-endemic EBV-related nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10):2958.
- [20] LV W, YUAN Q, WANG Q, et al. Radiomics analysis of PET and CT components of PET/CT imaging integrated with clinical parameters: Application to prognosis for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(5):954-964.
- [21] CHEN Y H, CHANG K P, CHU S C, et al. Value of early evaluation of treatment response using ^{18}F -FDG PET/CT parameters and the Epstein-Barr virus DNA load for prediction of outcome in patients with primary nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(3):650-660.
- [22] SHEN H, WANG Y, LIU D, et al. Predicting progression-free survival using MRI-based radiomics for patients with nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:618.
- [23] LEE C K, JEONG S H, JANG C, et al. Tumor metastasis to lymph nodes requires YAP-dependent metabolic adaptation[J]. *Science*, 2019, 363(6427):644-649.
- [24] OCONNOR J P, ROSE C J, WATERTON J C, et al. Imaging intratumor heterogeneity: Role in therapy response, resistance, and clinical outcome[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(2):249-257.
- [25] XU H, LV W, FENG H, et al. Subregional radiomics analysis of PET/CT imaging with intratumor partitioning: Application to prognosis for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(5):1414-1426.
- [26] WU S, LI H, DONG A, et al. Differences in radiomics signatures between patients with early and advanced T-Stage nasopharyngeal carcinoma facilitate prognostication [EB/OL]. (2021-04-08) [2021-06-11]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.27633>.
- [27] ZHANG F, ZHONG L Z, ZHAO X, et al. A deep-learning-based prognostic nomogram integrating microscopic digital pathology and macroscopic magnetic resonance images in nasopharyngeal carcinoma: A multi-cohort study[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835920971416.
- [28] AKRAM F, KOH P E, WANG F, et al. Exploring MRI based radiomics analysis of intratumoral spatial heterogeneity in locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10):e0240043.
- [29] LI S, WANG K, HOU Z, et al. Use of radiomics combined with machine learning method in the recurrence patterns after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A preliminary study[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:648.
- [30] 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.
- [31] 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]. *EBioMedicine*, 2019, 40:327-335.
- [32] PENG L, HONG X, YUAN Q, et al. Prediction of local recurrence and distant metastasis using radiomics analysis of pretreatment nasopharyngeal [^{18}F] FDG PET/CT images [J]. *Ann Nucl Med*, 2021, 35(4):458-468.
- [33] 刘再毅, 梁长虹. 促进影像组学的转化研究[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(12):1765-1767.