

# “智慧影像”——智取肿瘤精准诊疗的未来

兰晓莉

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科、分子影像湖北省重点实验室, 武汉 430022

通信作者: 兰晓莉, Email: hzslxl@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210717-00238

"Smart image": take the future tumor accurate diagnosis and treatment

Lan Xiaoli

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Lan Xiaoli, Email: hzslxl@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210717-00238

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的疾病,其具有明显的异质性、多变性以及和微环境自我维持和适应的复杂性,这些均极大阻碍了研究者和临床医师对其生物学过程的认识,也是导致抗肿瘤治疗失败的重要因素。医学影像技术不仅可将恶性肿瘤发生的生物学过程可视化,还可利用不同的探针显示病变的代谢、受体及基因的表达,为肿瘤的精准诊疗和监测提供了更多的分子水平信息。近年来,多种影像技术已成为恶性肿瘤诊疗中必不可少的工具,然而如何解释和推测大量影像数据与临床表征、病变生物学信息之间的关联,从而指导肿瘤的精准诊疗,是科技进步带来的新挑战。

影像组学 (radiomics) 是从高通量的标准医学影像中提取影像信息、定量挖掘图像特征的技术,其应用多样化的统计分析,从海量信息中提取、剥离和筛选最有价值的影像特征,用于疾病的辅助诊断、分类和预后判断<sup>[1]</sup>。影像组学的概念,突破了依赖医师主观判读图像的局限性,拓展了医学影像在临床实践的指导价值。医学影像数据的爆炸性增长为基于人工智能 (artificial intelligence, AI) 的机器学习 (machine learning) 和深度学习 (deep learning) 创造了理想的环境。AI 的定义为研究开发用于模拟、延伸和扩展人的智能的理论、方法、技术及其应用系统,其技术范畴包括计算机视觉、自然语言理解与交流、认知与推理、博弈与伦理、机器人学、机器学习等。机器学习是一种实现 AI 的方法,其使用计算机作为工具模拟或实现人类的学习行为,以获取新的知识或技能。例如,通过开发新程序和数学算法,使计算机自动学习影像特征,进行统计分析和推

断<sup>[2]</sup>。深度学习是一种实现机器学习的技术,其需要大量影像数据集进行训练,并从样本图像中自动学习特征标志。深度学习推动了图像分析的快速发展,已被证明在特定任务应用中超过人类的表现<sup>[3-4]</sup>。将 AI 应用于影像组学领域中,更加有助于挖掘未知的有价值的影像特征,不仅可以提供更多的肿瘤诊断和预后信息,也可以实现由影像表型推断肿瘤基因型的反推理过程,帮助制订临床决策,因而更加有利于精准诊疗和个体化医疗。这种“影像组学+AI”的组合被笔者称为“智慧影像”(smart imaging)。

“智慧影像”在恶性肿瘤的研究和应用中方兴未艾。然而,相较于检查数量较大、易于标准化采集的 CT 或 MRI, PET 由于显像人次相对较少、技术操作流程繁琐而导致标准化采集难以统一等诸多问题,起步较晚、发展相对缓慢。尽管如此,作为分子影像的标志, PET 显像仍旧是近年来“智慧影像”的研究热点。在技术层面,对图像后处理(包括图像标准化、均一化、小波变换、高斯变换)、特征预处理(特征归一化、Z-score 标准化)等进行了实践,尝试解决由于生产厂家、仪器型号、显像技术、分割软件造成的系统误差对影像组学研究的影响,进一步提高了影像组学特征的稳定性和影像组学研究的可重复性<sup>[5-6]</sup>。在临床应用层面,通过深挖影像特征、联合人口和临床证据构建智能模型,对肿瘤的探查及边界勾画<sup>[7-8]</sup>、诊断及鉴别诊断<sup>[9-10]</sup>、危险度分层及预后评估<sup>[11-12]</sup>,以及预测基因及分子分型<sup>[13-14]</sup>等临床重要问题,提出了全新的基于“智慧影像”的方案。在本期重点号中,也体现了从技术层面到临床应用的前沿进展。

“智慧影像”的关键步骤之一是精准肿瘤分割标注。在目前临床实践中,通常应用人工手动勾画的方法分割病灶,其局限性在于不同评估者之间的偏倚导致的可重复性差,以及时间和劳动的消耗等。郝志鑫等<sup>[15]</sup>的研究中,通过手动勾画、标准摄取值(standardized uptake value, SUV)梯度和 40% 最大 SUV(maximum SUV, SUV<sub>max</sub>)阈值的半自动勾画感兴趣区(region of interest, ROI)的方法对肿瘤区域进行分割,用于预测胰腺导管腺癌病理分化程度。该研究发现手动勾画构建的预测模型准确性较高,但稳定性欠佳;梯度的半自动勾画可以达到与手动勾画相似的准确性,且模型泛化能力更强。手动分割经常被用作判断自动分割算法准确性的基础,但其有可能忽略亚临床病灶,医师在判断病灶区域时可能存在主观因素。该研究中基于 2 位医师手动勾画得出的 2 种模型预测性能有较大差别。虽然该研究显示基于梯度的半自动勾画模型的泛化能力相对较好,但是在其他来源特征进行交叉验证时,模型的性能有所下降、可重复性较低。准确的病灶分割对于“智慧影像”是非常重要的,近年来相关算法和研究层出不穷。AI 可通过自动分割显著提高肿瘤测量的效率、质量和可重复性;而且随着计算速度和效率的提高,未来对肿瘤病灶的分析很可能不需要单独的分割步骤,整个身体成像数据可以通过 AI 算法进行评估,并可能达到在此基础上分析单个器官结构病理改变的目标,而这些显然是人类视觉不可及的<sup>[16]</sup>。

“智慧影像”需要将影像信息与重要的临床问题相关联,进行智能诊断、评估和预测。神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是儿童最常见的颅外实体肿瘤,死亡率高。虽然不同的组织学特征决定其临床转归,然而即使是已经转移的高分化 NB,也有自发消退的可能;而低分化 NB 也可能在治疗后进展,给治疗决策带来难题。精准的危险度分层对诊疗决策起关键作用。钱洛丹等<sup>[17]</sup>回顾性分析了 125 例 NB 患儿的<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 影像数据,从中提取影像学特征,筛选得到 2 个 PET 和 2 个 CT 图像特征,构建影像组学模型,并进一步结合人口学特征(性别、年龄)、临床特征(肿瘤标志物和血生化检查)分别构建了 2 个智能模型。该研究发现影像组学模型可以预测 NB 的危险度,而联合人口学和临床特征后,可以进一步提高预测的准确性,为 NB 患儿危险度的预测提供了新的方法,为治疗方案的制订提供了重要的依据。赵

翊含等<sup>[18]</sup>针对发病率、死亡率均较高的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),应用治疗前<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像、临床特征(年龄、性别、吸烟史、肿瘤大小、淋巴结转移等因素)分别和联合进行了智能模型构建,以判断患者预后。该研究发现,治疗前 PET/CT 影像模型即能够预测 NSCLC 患者总生存期和无进展生存期,而基于影像组学与临床模型结合的复杂智能模型预测预后效能较高,辅助临床决策简单便捷。这些研究显示,“智慧影像”确实可以对疾病的危险度和预后进行预测,而其不仅只应用影像数据,人口学和临床特征也逐步纳入并进行相应的“智能分析”,相信联合更多的特征会为精准医疗提供更加丰富多元的“智慧”信息。

“智慧影像”的深层次特征是关联肿瘤的生物医学特征,影像基因组学(imaging genomics)应运而生。它将影像特征与生物数据关联起来,而后者包括体细胞突变、基因表达、染色体拷贝数或其他分子特征等<sup>[19]</sup>。预测性生物标志物在精准医学中可能发挥重要作用,成功筛选对治疗有反应的患者,可以提高治疗的有效性,降低无效治疗带来的药物不良反应。免疫治疗是近年来肿瘤治疗的热点,其疗效与程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed death ligand-1, PD-L1)表达密切相关。张慧媛等<sup>[20]</sup>将 101 例 NSCLC 患者的临床信息、薄层 CT 征象+影像组学特征、<sup>18</sup>F-FDG PET 的传统代谢参数影像组学特征纳入不同模型,结果显示各种模型均有一定的预测 PD-L1 表达的效果,而轻量梯度提升机(Light Gradient Boosting Machine, LightGBM)模型效果更优;进一步研究发现临床资料+CT+PET 对验证组 PD-L1 表达的预测精确率最高,从而有助于辅助临床筛选免疫治疗获益的人群。王子阳等<sup>[21]</sup>应用机器学习联合<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像组学特征对肺腺癌的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变亚型进行了成功预测,并明显好于单模态 CT 或 PET 影像组学特征,为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗患者的精准筛选提供了无创的预测方法。

“智慧影像”在医学影像中越来越重要,也给临床决策带来更加丰富的“智慧”信息。尽管其在恶性肿瘤诊疗中取得了一些成果,但是在广泛地临床应用之前,还必须克服一些障碍。第一,随着影像归档和通信系统(Picture Archiving and Communication System, PACS)、医学数字成像和通信(Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM)标准

的确立和完善,影像数据已便于访问和检索。然而,这样的数据很少能提前规划用途,因此在标签、注释、分割和质量保证等诸多方面缺少一致性和可靠性。尽管有多种方法进行图像的调整和处理,标准化数据采集和评估仍然非常重要,特别是涉及多种显像方式和解剖位置的特殊情况,以及 PET 显像过程中注射剂量、显像时间等技术条件。第二,“智慧影像”结果的可解释性仍然需要大量的研究,组学特征和建模公式与临床问题和生物学特征之间特定关联的有效解释,将是未来活跃的研究领域<sup>[22]</sup>。第三,已建立的多种模型是否适用于其他数据包含的情形和场所,仍需要外部验证加以证实,但因为图像采集条件不一致、数据保护等多种原因,实现外部多重验证并不容易。第四,AI 非人类,“智慧影像”结果并非全部正确,需允许其失败,而失败带来的法律责任和伦理归属在哪里,是未来需要讨论的内容。

尽管如此,随着医学影像数据的极速增长,“影像组学+AI”仍旧是处理海量数据的核心关键技术,而基于两者的“智慧影像”必将在精准诊断和治疗决策支持系统中成为现代医学的有力工具。需要扩展和说明的是,影像学并不是衡量恶性肿瘤的孤立指标,肿瘤分子特征、患者的社会经济地位、心理状态、社会网络等,均可能对其发生、发展和预后产生影响。因此,“智慧影像”未来会进一步扩展整合疾病相关和无关因素的综合数据集,成为“智慧医疗”必不可分的部分,智取肿瘤精准诊疗的未来。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749-762. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.141.
- [2] Martín Nogueroles T, Paulano-Godino F, Martín-Valdivia MT, et al. Strengths, weaknesses, opportunities, and threats analysis of artificial intelligence and machine learning applications in radiology[J]. *J Am Coll Radiol*, 2019, 16(9 Pt B): 1239-1247. DOI: 10.1016/j.jacr.2019.05.047.
- [3] Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, et al. Artificial intelligence in radiology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(8): 500-510. DOI: 10.1038/s41568-018-0016-5.
- [4] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning[J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 436-444. DOI: 10.1038/nature14539.
- [5] Presotto L, Bettinardi V, De Bernardi E, et al. PET textural features stability and pattern discrimination power for radiomics analysis: an "ad-hoc" phantoms study[J]. *Phys Med*, 2018, 50: 66-74. DOI: 10.1016/j.ejmp.2018.05.024.
- [6] Xu H, Lv W, Zhang H, et al. Evaluation and optimization of radiomics features stability to respiratory motion in <sup>18</sup>F-FDG 3D PET imaging[J]. *Med Phys*, 2021, In press. DOI: 10.1002/mp.15022.
- [7] Liang M, Tang W, Xu DM, et al. Low-dose CT screening for lung cancer: computer-aided detection of missed lung cancers[J]. *Radiology*, 2016, 281(1): 279-288. DOI: 10.1148/radiol.2016150063.
- [8] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 93-99. DOI: 10.3322/caac.21388.
- [9] Kang F, Mu W, Gong J, et al. Integrating manual diagnosis into radiomics for reducing the false positive rate of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT diagnosis in patients with suspected lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(13): 2770-2779. DOI: 10.1007/s00259-019-04418-0.
- [10] Hu X, Sun X, Hu F, et al. Multivariate radiomics models based on <sup>18</sup>F-FDG hybrid PET/MRI for distinguishing between Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, In press. DOI: 10.1007/s00259-021-05325-z.
- [11] Tu SJ, Tran VT, Teo JM, et al. Utility of radiomic zones for risk classification and clinical outcome predictions using supervised machine learning during simultaneous <sup>11</sup>C-choline PET/MRI acquisition in prostate cancer patients[J]. *Med Phys*, 2021, In press. DOI: 10.1002/mp.15064.
- [12] Li W, Shakir TM, Zhao Y, et al. Radiomics analysis of [<sup>18</sup>F] FDG PET/CT for microvascular invasion and prognosis prediction in very-early and early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, In press. DOI: 10.1007/s00259-021-05479-w.
- [13] Lv Z, Fan J, Xu J, et al. Value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 849 Chinese patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(5): 735-750. DOI: 10.1007/s00259-017-3885-z.
- [14] 张宇帆, 刘建井, 李小凤, 等. <sup>18</sup>F-FDG PET 传统参数与影像组学特征在免疫组织化学难以明确 HER2 表达乳腺癌中的价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(11): 641-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.001.
- [15] 郝志鑫, 刘垒, 邢海群, 等. 勾画方法对 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像组学预测胰腺导管腺癌病理分化程度的影响[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(8): 454-459. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210511-00160.
- [16] Hao ZX, Liu L, Xing HQ, et al. Impact of segmentation methods on pathological grade prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma based on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT radiomics[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(8): 454-459. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210511-00160.
- [17] Bi WL, Hosny A, Schabath MB, et al. Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(2): 127-157. DOI: 10.3322/caac.21552.
- [18] 钱洛丹, 任清华, 张抒欣, 等. 基于 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的影像组学预测神经母细胞瘤 COG 危险度分层的研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(8): 460-465. DOI: 10.3760/cma.j.

- cn321828-20210414-00114.
- Qian LD, Ren QH, Zhang SX, et al. Investigation of radiomics based on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in predicting the COG risk stratification of neuroblastoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(8): 460-465. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210414-00114.
- [18] 赵翊含, 赵新明, 崔静晨, 等.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像组学预测非小细胞肺癌生存预后的价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(8): 466-472. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210322-00082.
- Zhao YH, Zhao XM, Cui JC, et al. Value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT radiomics in predicting the prognosis of non-small cell lung cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(8): 466-472. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210322-00082.
- [19] Parmar C, Barry JD, Hosny A, et al. Data analysis strategies in medical imaging[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(15): 3492-3499. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0385.
- [20] 张慧媛, 孟祥溪, 谢馥芯, 等.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像组学对肺腺癌患者 PD-L1 表达水平的预测价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(8): 473-478. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210304-00058.
- Zhang HY, Meng XX, Xie FX, et al. Predictive value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT radiomics for the PD-L1 expression level in lung adenocarcinoma patients[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(8): 473-478. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210304-00058.
- [21] 王子阳, 尹国涛, 李小凤, 等. 机器学习结合  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像组学特征对肺腺癌 EGFR 突变亚型的预测价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(8): 479-485. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-202105-00401.
- Wang ZY, Yin GT, Li XF, et al. Value of machine learning and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT radiomics features in lung adenocarcinoma EGFR mutation subtypes prediction[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(8): 479-485. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-202105-00401.
- [22] Zhang Q, Zhu S. Visual interpretability for deep learning: a survey [J]. Front Inform Technol Electron Eng, 2018, 19(1): 27-39. DOI: 10.1631/FITEE.1700808.
- (收稿日期: 2021-07-17)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

### 一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下四项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

### 二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

### 三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。确需著录同等贡献作者时,可在脚注作者项后另起一行著录“前×位作者对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需著录其单位,以\*、#、△、※等顺序标注。同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

中华医学会杂志社