

# 影像组学在肿瘤 PET 显像中的应用进展

颜蕾 杨光杰 王振光

青岛大学附属医院 PET/CT 中心, 青岛 266100

通信作者: 王振光, Email: wangzhenguang@aliyun.com

**【摘要】** 影像组学可从医学图像中高通量地提取影像特征进行定量分析, 进而量化肿瘤异质性, 无创地评估肿瘤的生物行为。近年来, 影像组学在核医学领域尤其是 PET 中的应用发展迅速。该文对基于 PET 的影像组学在肿瘤鉴别与预后评估方面的应用及面临挑战与前景进行论述, 以提高对 PET 影像组学的认识。

**【关键词】** 肿瘤; 正电子发射断层显像术; 影像组学; 发展趋势

**基金项目:** 青岛市市南区科技计划项目 (2020-2-004-YY)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200924-00355

## Application and progress of radiomics in tumor PET imaging

Yan Lei, Yang Guangjie, Wang Zhenguang

PET/CT Center, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, China

Corresponding author: Wang Zhenguang, Email: wangzhenguang@aliyun.com

**【Abstract】** Radiomics can quantitatively analyze and process large amounts of image features from medical image data to quantify tumor heterogeneity and non-invasively evaluate tumor biological behavior. Radiomics in nuclear medicine, especially in PET is developing rapidly. This article reviews the application of radiomics in the tumor identification and prognosis evaluation, and discusses the challenges and prospects for radiomics, in order to raise the awareness of radiomics in PET.

**【Key words】** Neoplasms; Positron-emission tomography; Radiomics; Trends

**Fund program:** Qingdao Shinan District Science and Technology Planning Project (2020-2-004-YY)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200924-00355

PET/CT 与 PET/MR 可同时获得病变的功能代谢情况与解剖学信息, 与单独 PET/CT 或 MRI 检查相比具有其独特优势。常规 PET 定量参数包括 SUV、肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV) 和病灶糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG), 但是, 基于 SUV 和体积的参数最高强度值并不能完全反映肿瘤代谢的空间异质性或整个肿瘤的生物特征<sup>[1]</sup>。影像组学能够自动化高通量提取医学图像中的定量特征, 从而获得可能被忽视或肉眼无法识别的肿瘤信息<sup>[2]</sup>。本文重点介绍基于 PET 的影像组学在脑肿瘤、头颈癌、肺癌、乳腺癌、结直肠癌、宫颈癌等肿瘤中的研究进展。

### 一、脑肿瘤

恶性脑肿瘤放疗后发生的放射性坏死与复发在增强 MRI 上均表现为明显强化, <sup>11</sup>C-蛋氨酸 (methionine, MET) PET 鉴别两者具有一定优势, 但常用的肿瘤与正常皮质 (tumor/normal cortex, T/N) 比值仅反映病变的信号体素摄取, 不包括基于体积的信息, 会产生假阳性或假阴性<sup>[3]</sup>。Hotta 等<sup>[4]</sup>分析了 33 例脑肿瘤复发与 11 例放射性坏死的 <sup>11</sup>C-MET PET 影像组学特征, 结果显示影像组学鉴别复发与放射性坏死的 ROC AUC 为 0.98, 高于 T/N 比值的 AUC (0.73)。Wang 等<sup>[5]</sup>使用基于 <sup>18</sup>F-FDG PET、<sup>11</sup>C-MET PET 及 MRI 图像的影像组学综合模型进行脑胶质瘤患者肿瘤复发与放射性坏死的个体化鉴别, 发现影像组学联合 PET 参数、临床因素后在 112 例训练集和 48 例验证集中的 AUC 分别为 0.988 和

0.914。

Pyka 等<sup>[6]</sup>应用纹理特征表征 113 例高级别 (WHO III ~ IV) 脑胶质瘤的 <sup>18</sup>F-氟乙基酪氨酸 (fluoroethyl-L-tyrosine, FET) PET 异质性, 采用 Kaplan-Meier 曲线和单因素 Cox 分析, 发现纹理特征可用于预测肿瘤进展与患者生存。Papp 等<sup>[7]</sup>结合 70 例患者的 <sup>11</sup>C-MET PET 纹理特征与临床病理特征构建生存模型, 预测脑胶质瘤患者的 3 年生存率为 0.90。以上结果表明, PET 影像组学可用于脑肿瘤患者的预后评估。

### 二、头颈癌

鼻咽癌局部复发的诊断常受到鼻咽癌组织治疗后改变的影响, 如水肿、炎性反应、纤维化和瘢痕化等。Du 等<sup>[8]</sup>提取了 76 例鼻咽癌患者治疗后发生复发或炎性反应 (41/35) 的 <sup>18</sup>F-FDG PET 影像组学特征, 结果显示 6 种特征选择方法和 7 种分类器交叉组合检验影像组学鉴别 2 种病变的 AUC 为 0.867~0.892, 与传统代谢参数的 AUC (0.817) 的差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

Liao 等<sup>[9]</sup>对 80 例口咽癌与下咽癌患者按分期、疗效和复发进行分层分析, 发现 <sup>18</sup>F-FDG PET 纹理特征中包含肿瘤分期、疗效和复发的预后信息, 是总生存 (overall survival, OS) 与无进展生存 (progression free survival, PFS) 有力的预测因子。Lv 等<sup>[10]</sup>发现联合 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像组学特征与临床因素的综合模型预测鼻咽癌患者 PFS 的效能明显提高, 提示多种有价值预测因素的联合是构建优良模型的重要方式。

### 三、肺癌

研究显示<sup>18</sup>F-FDG PET 影像组学能够提高对良恶性肺病变的鉴别能力,可明显降低<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在疑似肺癌患者诊断中的假阳性率<sup>[11-12]</sup>,这是影像组学重要的鉴别应用之一。近年来,基于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和 Kirsten 大鼠肉瘤型三磷酸鸟苷酶家族(Kirsten rat sarcoma type GTPase family, KRAS)突变状态的非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的评估和治疗取得了很大进展。影像组学在预测肺癌基因突变中的应用成为影像组学研究热点。Zhang 等<sup>[13]</sup>提取了 248 例 NSCLC 患者<sup>18</sup>F-FDG PET 和 CT 图像中与 EGFR 突变相关的影像组学特征,采用最小绝对收缩算子构建影像组学标签,该标签在训练集和验证集中预测 EGFR 突变的 AUC 分别为 0.79 和 0.85。

影像组学在肺癌患者的预后分析应用中较为常见。Desseroit 等<sup>[14]</sup>使用<sup>18</sup>F-FDG PET 与 CT 纹理特征量化 116 例 NSCLC 的异质性,创建了比单纯分期具有更高危险分层能力的列线图,以识别生存期较短的患者。Arshad 等<sup>[15]</sup>使用<sup>18</sup>F-FDG PET 影像组学分析对 NSCLC 患者进行危险分层,结果显示在验证集中 2 个危险组的患者有 14 个月的生存差异。除了对患者进行生存预测,疗效评价在肺癌治疗决策制定中也具有重要意义。Oikonomou 等<sup>[16]</sup>分析了经立体定向体部放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)的 150 例肺癌患者 172 个病灶的图像,发现与 PET 代谢参数比较,CT 与 PET 影像组学是肺癌患者 SBRT 后疾病特异生存(disease specific survival, DSS)更有力的预测因子。

### 四、乳腺癌

Moscato 等<sup>[17]</sup>对 127 例患者 139 个病灶的 PET 图像纹理特征进行了分析,证实<sup>18</sup>F-FDG PET 影像组学特征能有效鉴别乳腺癌分子亚型,其鉴别 Luminal A、Luminal B 人 EGFR 2(human EGFR 2, HER2)阴性、Luminal B HER2 阳性、HER2 阳性非管型(HER2-positive-non-luminal, HER2-pnl)的 AUC 为 0.71~0.88。

纳入 43 例乳腺癌患者的研究证实,<sup>18</sup>F-FDG PET 影像组学特征可预测新辅助化疗后晚期乳腺癌患者的病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)<sup>[18]</sup>。Li 等<sup>[19]</sup>分析了 100 例乳腺癌新辅助化疗前的<sup>18</sup>F-FDG PET 和 CT 影像组学特征,构建的模型在训练集和验证集中预测乳腺癌患者 pCR 的 AUC 分别为 0.844 和 0.722。

### 五、结直肠癌

Nakajo 等<sup>[20]</sup>的研究纳入 32 例术前行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 和<sup>18</sup>F-脱氧胸腺嘧啶核苷(fluorothymidine, FLT)PET/CT 的结直肠癌患者,发现<sup>18</sup>F-FDG PET 的异质性参数是预测结直肠癌患者 PFS 强有力的预测因子,且较<sup>18</sup>F-FLT PET 的异质性参数效能更好。van Helden 等<sup>[21]</sup>分析了 52 例接受一线治疗和 47 例三线治疗的结直肠癌患者<sup>18</sup>F-FDG PET 影像组学特征与疗效的相关性,发现一线治疗后无获益患者的平均瘤明显高于获益患者,而患者是否通过三线治疗获益与影像组学特征无关。

### 六、宫颈癌

影像组学在宫颈癌中的应用之一为预测淋巴结转移。

Shen 等<sup>[22]</sup>对 170 例宫颈癌患者的<sup>18</sup>F-FDG PET 纹理特征进行多因素 logistic 回归分析,发现来自灰度共生矩阵的纹理特征是预测宫颈癌淋巴结转移的独立预测因子。Li 等<sup>[23]</sup>提取了宫颈癌<sup>18</sup>F-FDG PET 影像组学特征,其在 64 例训练集中预测淋巴结转移的 AUC 为 0.803,在 30 例验证集中的 AUC 为 0.757。该研究同时发现 PET 影像组学特征与宫颈癌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达有关,联合组学特征与 VEGF 表达后预测淋巴结转移的效能进一步提高。

多个研究结果显示,与临床因素相比,影像组学在宫颈癌预后分析中具有更准确的预测能力。Lucia 等<sup>[24]</sup>在 50 例和 28 例 2 个独立的外部验证集中验证了<sup>18</sup>F-FDG PET 和 MRI 影像组学特征预测局部晚期宫颈癌无病生存期和局部区域控制率的准确性,相应数据明显高于临床因素(90%~98%与 56%~60%)。

### 七、挑战与前景

影像组学在核医学尤其是 PET 方法学和临床应用中进展迅速,但也不能忽视开展影像组学研究的挑战。第一,数据共享。当前影像组学研究多是基于一个机构的单中心实验,影像组学研究者缺乏获得多中心影像图像等临床数据的有效途径。第二,质量控制。数据采集、特征提取与选择、模型构建、模型效能评价与验证的每一步骤都会影响最终结果,但当前各过程实施并没有统一化标准。第三,影像组学特征的可解释性。将图像中高通量提取的大量影像组学特征与病理生理基础直接联系起来依然存在困难<sup>[25]</sup>。

总之,影像组学在 PET 肿瘤鉴别、预后评估方面的价值得到了良好的验证,可作为一种有前景的方法,后期可继续对其进行探究。此外,影像组学过程中的质量控制与影像组学特征可解释性,是其发展中需要注意的问题。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 颜蕾:研究实施;颜蕾、杨光杰:论文撰写;王振光:研究指导、论文修改

### 参 考 文 献

- [1] Hyun SH, Kim HS, Choi SH, et al. Intratumoral heterogeneity of <sup>18</sup>F-FDG uptake predicts survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(8): 1461-1468. DOI:10.1007/s00259-016-3316-6.
- [2] 袁清玉,江玉明,吕闻冰,等.基于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像的影像组学列线图对胃癌术后的预后评估[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(1): 2-5. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.002.
- [3] Yuan QY, Jiang YM, Lyu WB, et al. Predictive value of radiomics nomogram based on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for the prognosis of patients with postoperative gastric carcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(1): 2-5. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.002.
- [4] Xu W, Gao L, Shao A, et al. The performance of <sup>11</sup>C-Methionine PET in the differential diagnosis of glioma recurrence[J]. Oncotarget, 2017, 8(53): 91030-91039. DOI: 10.18632/oncotarget.19024.
- [5] Hotta M, Minamoto R, Miwa K. <sup>11</sup>C-methionine-PET for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis; radiomics

- approach with random forest classifier[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15666. DOI:10.1038/s41598-019-52279-2.
- [5] Wang K, Qiao Z, Zhao X, et al. Individualized discrimination of tumor recurrence from radiation necrosis in glioma patients using an integrated radiomics-based model[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(6): 1400-1411. DOI:10.1007/s00259-019-04604-0.
- [6] Pyka T, Gempt J, Hiob D, et al. Textural analysis of pre-therapeutic [<sup>18</sup>F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(1): 133-141. DOI:10.1007/s00259-015-3140-4.
- [7] Papp L, Pötsch N, Grahovac M, et al. Glioma survival prediction with combined analysis of *in vivo* <sup>11</sup>C-MET PET features, *ex vivo* features, and patient features by supervised machine learning[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 892-899. DOI:10.2967/jnumed.117.202267.
- [8] 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. DOI:10.1007/s11307-019-01411-9.
- [9] Liao KY, Chiu CC, Chiang WC, et al. Radiomics features analysis of PET images in oropharyngeal and hypopharyngeal cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(18): e15446. DOI:10.1097/MD.00000000000015446.
- [10] 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. DOI:10.1007/s11307-018-01304-3.
- [11] 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.
- [12] Zhang R, Zhu L, Cai Z, et al. Potential feature exploration and model development based on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT images for differentiating benign and malignant lung lesions[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 121: 108735. DOI:10.1016/j.ejrad.2019.108735.
- [13] Zhang J, Zhao X, Zhao Y, et al. Value of pre-therapy <sup>18</sup>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. DOI:10.1007/s00259-019-04592-1.
- [14] Desseroit MC, Visvikis D, Tixier F, et al. Development of a nomogram combining clinical staging with <sup>18</sup>F-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. DOI:10.1007/s00259-016-3325-5.
- [15] Arshad MA, Thornton A, Lu H, et al. Discovery of pre-therapy 2-deoxy-2-<sup>18</sup>F-fluoro-D-glucose positron emission tomography-based radiomics classifiers of survival outcome in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(2): 455-466. DOI:10.1007/s00259-018-4139-4.
- [16] Oikonomou A, Khalvati F, Tyrrell PN, et al. Radiomics analysis at PET/CT contributes to prognosis of recurrence and survival in lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4003. DOI:10.1038/s41598-018-22357-y.
- [17] Moscoso A, Ruibal Á, Domínguez-Prado I, et al. Texture analysis of high-resolution dedicated breast <sup>18</sup>F-FDG PET images correlates with immunohistochemical factors and subtype of breast cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(2): 196-206. DOI:10.1007/s00259-017-3830-1.
- [18] Antunovic L, Gallivanone F, Sollini M, et al. [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT features for the molecular characterization of primary breast tumors[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(12): 1945-1954. DOI:10.1007/s00259-017-3770-9.
- [19] Li P, Wang X, Xu C, et al. <sup>18</sup>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. DOI:10.1007/s00259-020-04684-3.
- [20] Nakajo M, Kajiya Y, Tani A, et al. A pilot study for texture analysis of <sup>18</sup>F-FDG and <sup>18</sup>F-FLT-PET/CT to predict tumor recurrence of patients with colorectal cancer who received surgery[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(13): 2158-2168. DOI:10.1007/s00259-017-3787-0.
- [21] van Helden EJ, Vacher Y, van Wieringen WN, et al. Radiomics analysis of pre-treatment [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT for patients with metastatic colorectal cancer undergoing palliative systemic treatment[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(13): 2307-2317. DOI:10.1007/s00259-018-4100-6.
- [22] Shen WC, Chen SW, Liang JA, et al. <sup>18</sup>Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the textural features of cervical cancer associated with lymph node metastasis and histological type[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(10): 1721-1731. DOI:10.1007/s00259-017-3697-1.
- [23] Li K, Sun H, Lu Z, et al. Value of [<sup>18</sup>F]FDG PET radiomic features and VEGF expression in predicting pelvic lymphatic metastasis and their potential relationship in early-stage cervical squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 106: 160-166. DOI:10.1016/j.ejrad.2018.07.024.
- [24] Lucia F, Visvikis D, Vallières 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. DOI:10.1007/s00259-018-4231-9.
- [25] Huang Y, Liu Z, He L, et al. Radiomics signature: a potential biomarker for the prediction of disease-free survival in early-stage (I or II) non-small cell lung cancer[J]. *Radiology*, 2016, 281(3): 947-957. DOI:10.1148/radiol.2016152234.

(收稿日期:2020-09-24)