

# 肺结节和肺癌放射组学的发展与临床应用

祝筱茜<sup>1</sup>, 江德鹏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学研究生处, 重庆

<sup>2</sup>重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2021年12月13日; 录用日期: 2022年1月3日; 发布日期: 2022年1月17日

## 摘要

肺癌作为全世界癌症相关死亡的主要原因, 在很大程度上与患者在初步诊断时已发现远处转移有关。由于大多数肺癌的最初表现为肺结节, 因此肺结节的早期良恶性鉴别对于降低肺癌发病率和死亡率至关重要。最近放射组学在评估肺结节方面取得了重大进展。放射组学是一种自动提取定量成像特征并开发预测模型, 为肺结节和肺癌提供辅助指导的新方法。本文总结了放射组学的工作流程、临床实践中的基本过程和挑战, 重点介绍了在肺结节临床评估中的应用, 包括诊断、病理和分子分类、治疗反应评估和预后预测, 以期临床指导提供参考意义。

## 关键词

放射组学, 肺癌, 肺结节, 治疗

# Development and Clinical Application of Radiomics in Pulmonary Nodules and Lung Cancer

Xiaoqian Zhu<sup>1</sup>, Depeng Jiang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 13<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jan. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Jan. 17<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Lung cancer remains the leading cause of cancer related death worldwide, and is largely related to the fact that many of these patients already have advanced diseases at the time of initial diagnosis. Since most lung cancers are initially presented as pulmonary nodules, early benign and malignant differentiation of pulmonary nodules is very important to reduce the incidence and mortality of

**lung cancer. Recently, radiomics has made significant advances in the evaluation of pulmonary nodules. Radiomics is a new method to automatically extract quantitative imaging features and develop predictive models to provide auxiliary guidance for pulmonary nodules and lung cancer. This study summarizes the basic process and challenges of radiomics in clinical practice, and focuses on the application of radiomics in clinical evaluation of pulmonary nodules, including diagnosis, pathological and molecular classification, treatment response evaluation and prognosis prediction, in order to provide reference for clinical guidance.**

## Keywords

**Radiomics, Lung Cancer, Pulmonary Nodule, Management**

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 介绍

肺癌是全世界癌症相关死亡的最常见原因[1], 70%的肺癌是在晚期出现转移症状后确诊的, 确诊后的5年生存率约为16% [2]。所以早期诊断肺结节的良恶性对于帮助降低肺癌发病率和死亡率至关重要。然而肺结节的低检出率一直是临床医生的工作难点, 美国国家肺癌筛查试验(National Lung Screening Trial, NLST)的数据发现, 约25%的受试者被检测出结节[3], 而美国退伍军人管理局(Department of Veterans Affairs, VA)医院系统内进行的一项大型筛查项目的最新数据显示结节检出率为60% [4]。这些数字凸显了肺结节患病率的增加, 并进一步确定了对肺结节评估和管理合理方法的需求。

近十几年来, 计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)的应用越来越普遍, NLST也证明使用低剂量螺旋CT (Low Dose Spiral CT, LDCT)进行筛查对高危患者的死亡率有所改善。然而, 大多数肺小结节需要动态监测, 并且很难甚至不可能从单次CT图像中准确预测恶性肿瘤的可能性。此外, 结节评价具有强烈的主观性, 临床医师及放射科医师经验的局限性均可影响其诊断准确性。

医学成像技术的不断创新允许通过自动软件高通量提取图像信息, 极大地促进了放射组学的发展。2012年, 荷兰学者Lambin P首次引入了“放射组学(radiomics)”概念, 将其定义为从放射学图像中高通量的识别、提取、量化和分析成像特征的过程, 并提出放射组学旨在将放射影像与内在异质性、遗传特征或其他表型相关联, 以更好地进行疾病诊治[5]。在肺结节研究领域, 放射组学通过获得自动定量成像特征, 从而进行无创地预测肺结节的恶性概率。与LDCT相比, 在放射组学中可提取的结节特征的数量显著增加, 并且能以更高的可重复性进行识别。例如, 在一项针对肺癌患者的研究中, 共提取了440个放射组学特征[6], 这些特征能够从某一单个时间点的CT结果来预测肿瘤的组织学亚型, 为肺癌的早期诊断提供了更高的辅助价值, 在一定程度上避免了患者遭受不必要的手术及各种经济负担, 放射组学已成为近年来肺癌领域的研究热点。

本文拟综述放射组学在肺结节评估方面的进展, 并概述其在临床应用中仍存在的一些缺陷和挑战。

## 2. 放射组学的工作流程

### 2.1. 图像采集

放射组学的第一步是获取感兴趣区域的标准化成像。目前, 对于不同机构的胸部CT图像采集和采

集后处理都没有公认的标准, 这导致在临床实践中获得的 CT 图像特征存在显著差异。CT 扫描参数(例如辐射剂量、像素大小、切片厚度、静脉造影剂和屏气深度等)都直接影响放射组学特征, Berenguer 等人也证实了这一点[7]。目前用于放射组学分析的图像多为医学数字成像与通信格式, 它是通过 CT 扫描的原始数据重建得到的。卷积核和切片厚度也会影响放射组学模型的性能, 它们用以预测非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)中的表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)状态[8]。此外, 后图像采集处理可能因机构而异, 不同机构所采集的图像可能具有异质性。因此, 很难解释基于具有不同 CT 参数的混合异质队列的研究结果。如果发现可以在异质队列数据集中复制, 那么放射组学模型的临床适用性会显著增加。

## 2.2. 图像分割

图像分割是将包含肺结节或肺癌的感兴趣区域与周围的正常实质分离的过程, 在放射组学中至关重要。它通常通过经验丰富的放射科医师手动分割或软件的半自动/自动分割来实现。而放射科医师的手动分割, 通常被称为“黄金标准”, 但其受制于操作员间可变性及耗时[9]。一个理想的分割方法应该具备四个基本特征: 自动化、准确性、再现性和一致性, 因此半自动/自动分割方法可以在一定程度上提高分割效率。然而, 在磨玻璃结节(Ground-Glass Opacity, GGO)的情况下, 尤其是没有实体成分的纯磨玻璃结节(Pure Ground-Glass Nodule, pGGN), 病灶区域与相邻正常肺组织之间的模糊区分使得难以执行可重复的自动分割[10]。此外, 对于附着在胸壁或纵隔上的肿瘤, 因其过度扩展的病灶边界导致自动分割经常失败[11]。所以, 肺结节研究中的大多数临床医生仍然严重依赖准确且可重复的手动分割。然而, 随着深度学习的出现和发展, 分割可能完全可以避免, 并且可以创建一种算法来自动从未分割的图像中提取特征。这是放射组学和深度学习之间的显著区别之一[12]。

## 2.3. 特征提取

提取的放射组学特征通常分为语义特征和不可知特征[13]。语义特征是那些可以通过放射科医生的词典表达的特征, 包括大小、形状、强度等, 研究表明其在预测肝细胞癌中的基因表达模式方面非常强大; 而不可知特征是指区域性特征和纹理特征等。随着放射组学的发展, 越来越多的纹理特征被评估, 包括 Tamura 纹理特征、灰度共生矩阵、灰度游程矩阵等, 这些特征可用于识别肺腺癌的某些临床反应。Wang 等人比较了各种方法在预测 NSCLC 的 EGFR 突变方面的预测性能, 结果表明语义特征并不总是比不可知特征的预测性能差[14]。因此, 语义特征和不可知特征在放射组学中都是不可或缺的, 首先需要建立一定的特征提取标准。Zwanenburg 等人推荐了用于质量控制的图像生物标志物标准化倡议, 并提出了严格的 16 分量放射组学质量评分(the Radiomics Quality Score, RQS) [15]。理论上来说, 可以提取的放射学特征的数量几乎是无限的, 并且取决于所使用的过滤器、特征类别和其他参数。如果模型中包含所有可能的特征, 则结果将不可避免地过度拟合。因此, 在特征提取时应选择已被确定为独立于其他特征、可重复且在数据中突出的特征, 消除可变特征。

## 2.4. 数据分析与模型建立

对放射组学特征数据进行筛选并分析是建立预测模型的关键步骤。用于数据分析的方法包括支持向量机(Support Vector Machine, SVM)、Logistic 回归法、随机森林、聚类分析等, 这些方法均被证明会在一定程度上影响预测性能, 并且每种方法都有其局限性[16]。Logistic 回归法最为常用, 它的缺点是独立假设, 特征在贝叶斯网络中似乎是离散的。因此, 建议最好在特定研究中比较多种建模方法的性能, 以选择最佳方法。

### 3. 放射组学的临床应用

#### 3.1. 鉴别肺癌与良性肺结节

许多研究表明放射组学可以提高良恶性肺结节的诊断准确性。Ma 等学者评估了包含 583 个结节特征的 127 个肺结节患者, 其放射组学区分良恶性结节的准确性高达 82.7%。而 Hawkins 等人[17]描述了对来自 NLST 的 LDCT 肺癌筛查图像的定量分析, 划分为两个队列: 一个包括 104 例和 92 名筛查出来的肺癌患者, 另一个包括 208 例和 196 名筛查出来的良性肺结节患者。研究表明选择出来的 23 个放射组学特征预测结节会在 1 至 2 年内发生癌变, 其准确率分别为 80% 和 79%, ROC 曲线下面积(the Area Under the ROC Curve, AUC)分别为 0.83 和 0.75。

放射组学分析也已被证明在评估亚实性结节方面发挥作用。Lee 等人评估了 86 个 GGO 的放射组学特征后发现, 平均衰减越高, 偏度越低, 平均衰减比越小, 越倾向于持久性亚实性结节。当纹理分析与临床和 CT 特征结合时, AUC 值从 79% 升至 92.9% [18]。此外, 峰度分析的纹理特征还被发现可以用来区分肺部癌前病变和浸润性肺腺癌(Microinvasive Adenocarcinoma, MIA) [19]。所以有理由认为放射组学分析将以低成本改善常规肺癌诊断并支持临床决策。

#### 3.2. 肺癌的组织学及基因表达

目前普遍认为放射组学特征与 NSCLC 组织学之间存在关联。Wu 等人在 350 位肺癌患者的首次胸部 CT 检查中提取了共 440 个放射组学特征, 分析发现其中 53 个放射组学特征与病理组织学类型显著相关, 基于小波的特征分析可以较可靠地预测病理组织学亚型(AUC 值为 0.72) [6]。针对特异性突变基因的分子靶向治疗是目前肺癌治疗的热点, 常见的治疗靶点包括 ALK、EGFR、KRAS 等。有新的证据表明 CT 放射组学可用于 NSCLC 的潜在基因表达谱分析, 并已用于预测 NSCLC 中的 EGFR 和 KRAS 突变状态, 为肺癌的分子靶向治疗提供指导。Liu 等学者发现 11 个腺癌组织的 CT 放射组学特征与 EGFR 突变相关, 并且将放射组学特征结合临床特征后的 AUC 值从 0.667 增加到 0.709 ( $P > 0.0001$ ), 预测能力明显提高[20]。另一项研究评估了纹理分析区分 KRAS 突变体与泛野生型肿瘤的潜力, 发现细纹理的正偏度和粗纹理的较低峰度与 KRAS 突变显著相关。他们还证明, 定量 CT 纹理分析可以在 89.6% 的病例中准确地区分 KRAS 突变体和泛野生型肿瘤, 峰态是总体生存率和无病生存率的重要预测指标, 峰态值越低, 生存率越低。综上, 与传统的病理活检及分子基因检测相比, CT 影像组学可减少不必要的有创操作且经济、可重复, 可作为肺癌个体化靶向治疗的较好预测指标。

#### 3.3. 预后指标和疾病反应

局部复发和远处转移是影响癌症患者预后的重要因素。因此, 开发有效的预后模型来预测局部复发或远处转移的高风险患者可能有助于避免在这些亚组中进行强化全身治疗。在 NSCLC 中, 已经为接受手术、放疗或靶向治疗的患者开发了预后模型。

Coroller 等人[21]对 127 名局部晚期 NSCLC 患者进行的进一步新辅助放化疗反应分析表明, 7 项影像组学特征可预测病理性大体残留病灶, 1 个特征可预测病理学完全反应。具有圆形形状和异质结构的肿瘤更可能对新辅助放化疗反应不佳。相比之下, 没有传统的成像特征是可预测的[22]。其他研究表明, 从肺癌 CT 图像中提取的放射组学特征可用于区分放射诱导的纤维化和肿瘤复发, 以及识别有发生远处转移风险的局部晚期肺腺癌患者。

Mattonen 等人[23]对 45 名早期 NSCLC 患者在立体定向消融放疗后的 6 个月内随访的 CT 图像进行预测复发情况, 五个放射组学特征的组合表明在立体定向消融放疗后 2 至 5 个月的 AUC 值为 0.85。在同

一时间点, 三名医生将大多数 CT 图像评估为良性病变, 总体误差为 34%~37%。这些结果表明, 放射组学可以检测到临床医生通常不考虑的与局部复发相关的早期变化。这可能会产生一个决策支持系统, 该系统可能允许对立体定向消融放疗后局部复发的患者进行早期预防治疗。

#### 4. 总结与展望

近年来, 放射组学在肺癌的诊治领域取得了很大进展, 并且有望成为精准医学的核心。然而, 还处于起步阶段的放射组学仍面临着许多挑战。首先, 放射组学缺乏一个统一的成像标准, 这在一定程度上限制了它的临床适用性。在这种情况下, 更多异质成像数据集中开发和独立验证的放射组学方法亟需实施到临床实践中。其次, 许多放射组学模型均使用了大量的成像特征, 由于相对较小的数据集可能会增加 I 类错误的发生率, 因此迫切需要具有明确病理结果的多中心、大样本的成像数据集。而实现这一目标的一种方法是使用基于云平台开发具有相关临床信息的去标识化成像数据集的共享成像存储库, 这需要各机构的共同协作。尽管存在这些挑战, 放射组学丰富了探索肿瘤生物学行为的研究方法, 相信人工智能的飞速发展将会为放射组学提供更多的分析工具, 从而掀起肺癌精准诊疗的革命, 更好地指导临床工作。

#### 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [2] Valente, I.R., Cortez, P.C., Neto, E.C., Soares, J.M., de Albuquerque, V.H. and Tavares, J.M. (2016) Automatic 3D Pulmonary Nodule Detection in CT Images: A Survey. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **124**, 91-107. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2015.10.006>
- [3] Aberle, D.R., Adams, A.M., Berg, C.D., et al. (2011) Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
- [4] Kinsinger, L.S., Anderson, C., Kim, J., et al. (2017) Implementation of Lung Cancer Screening in the Veterans Health Administration. *JAMA Internal Medicine*, **177**, 399-406. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9022>
- [5] Lambin, P., Rios-Velazquez, E., Leijenaar, R., et al. (2012) Radiomics: Extracting More Information from Medical Images Using Advanced Feature Analysis. *European Journal of Cancer*, **48**, 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>
- [6] Wu, W., Parmar, C., Grossmann, P., et al. (2016) Exploratory Study to Identify Radiomics Classifiers for Lung Cancer Histology. *Frontiers in Oncology*, **6**, Article No. 71. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00071>
- [7] Berenguer, R., Pastor-Juan, M.D.R., Canales-Vazquez, J., et al. (2018) Radiomics of CT Features May Be Nonreproducible and Redundant: Influence of CT Acquisition Parameters. *Radiology*, **288**, 407-415. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172361>
- [8] Li, Y.J., Lu, L., Xiao, M.J., et al. (2018) CT Slice Thickness and Convolution Kernel Affect Performance of a Radiomic Model for Predicting EGFR Status in Non-Small Cell Lung Cancer: A Preliminary Study. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 17913. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36421-0>
- [9] Xu, C.C., Howey, J., Ohorodnyk, P., et al. (2020) Segmentation and Quantification of Infarction without Contrast Agents via Spatiotemporal Generative Adversarial Learning. *Medical Image Analysis*, **59**, Article ID: 101568. <https://doi.org/10.1016/j.media.2019.101568>
- [10] Shakibapour, E., Cunha, A., Aresta, G., et al. (2019) An Unsupervised Metaheuristic Search Approach for Segmentation and Volume Measurement of Pulmonary Nodules in Lung CT Scans. *Expert Systems with Applications*, **119**, 415-428. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2018.11.010>
- [11] Wang, X.Y., Cui, H., Gong, G.Z., et al. (2018) Computational Delineation and Quantitative Heterogeneity Analysis of Lung Tumor on 18F-FDG PET for Radiation Dose-Escalation. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 10649. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28818-8>
- [12] Mariottoni, E.B., Jammal, A.A., Urata, C.N., et al. (2020) Quantification of Retinal Nerve Fibre Layer Thickness on Optical Coherence Tomography with a Deep Learning Segmentation-Free Approach. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 402. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57196-y>

- 
- [13] Gillies, R.J., Kinahan, P.E. and Hricak, H. (2016) Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, **278**, 563-577. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>
- [14] Wang, S., Shi, J.Y., Ye, Z.X., *et al.* (2019) Predicting EGFR Mutation Status in Lung Adenocarcinoma on Computed Tomography Image Using Deep Learning. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1800986. <https://doi.org/10.1183/13993003.00986-2018>
- [15] Zwanenburg, A., Vallieres, M., Abdalah, M.A., *et al.* (2020) The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-Based Phenotyping. *Radiology*, **295**, Article ID: 191145. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>
- [16] Zhou, K.B., *et al.* (2020) A Gradient Boosting Decision Tree Algorithm Combining Synthetic Minority Over-Sampling Technique for Lithology Identification. *Geophysics*, **85**, Article ID: WA147. <https://doi.org/10.1190/geo2019-0429.1>
- [17] Hawkins, S., Wang, H., Liu, Y., *et al.* (2016) Predicting Malignant Nodules from Screening CT Scans. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, 2120-2128.
- [18] Lee, S.H., Lee, S.M., Goo, J.M., *et al.* (2014) Usefulness of Texture Analysis in Differentiating Transient from Persistent Part-Solid Nodules (PSNs): A Retrospective Study. *PLoS ONE*, **9**, e85167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085167>
- [19] Chae, H.D., Park, C.M., Park, S.J., *et al.* (2014) Computerized Texture Analysis of Persistent Part-Solid Ground-Glass Nodules: Differentiation of Preinvasive Lesions from Invasive Pulmonary Adenocarcinomas. *Radiology*, **273**, 285-293. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132187>
- [20] Liu, Y., Kim, J., Balagurunathan, Y., *et al.* (2016) Radiomic Features Are Associated With EGFR Mutation Status in Lung Adenocarcinomas. *Clinical Lung Cancer*, **17**, 441-448.E6. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.02.001>
- [21] Coroller, T.P., Agrawal, V., Narayan, V., *et al.* (2016) Radiomic Phenotype Features Predict Pathological Response in Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiotherapy & Oncology*, **119**, 480-486. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.004>
- [22] Coroller, T.P., Grossmann, P., Hou, Y., *et al.* (2015) CT-Based Radiomic Signature Predicts Distant Metastasis in Lung Adenocarcinoma. *Radiotherapy & Oncology*, **114**, 345-350. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.02.015>
- [23] Mattonen, S.A., Palma, D.A., Johnson, C., *et al.* (2016) Detection of Local Cancer Recurrence after Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Lung Cancer: Physician Performance versus Radiomic Assessment. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **94**, 1121-1128. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.369>