

基于影像组学非小细胞肺癌临床诊断与疾病评价的研究进展

孙 雪¹, 赵 磊^{2,3}, 白智刚^{2,3*}

(1. 哈尔滨医科大学 第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨 150000;

2. 内蒙古医科大学 第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010059;

3. 内蒙古医科大学附属医院 影像诊断科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】肺癌是全世界具有侵袭性的恶性肿瘤之一,其中80%~85%为非小细胞肺癌。影像组学通过高通量数据挖掘与集成,可以获取大量可用的影像表型,并充分利用信息学优势为肺癌良恶性结节的鉴别、基因表型的预测、临床分期、疗效检测与评价、疾病预后预测等提供有价值的影像学依据。本文就影像组学在非小细胞肺癌中的临床实践展开综述。

【关键词】非小细胞肺癌;影像组学;生物学标记;疗效;预后

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2023)03-0320-04

RESEARCH PROGRESS IN CLINICAL DIAGNOSIS AND DISEASE EVALUATION OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER BASED ON RADIOMICS

SUN Xue¹, ZHAO Lei^{1,2}, BAI Zhigang^{1,2*}

(1. College of First Clinical Medical, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China;

2. Radiology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

【Abstract】 Lung cancer is one of the most aggressive malignant tumors in the world, of which 80%~85% of patients have non-small cell lung cancer. Radiomics could obtained a large number of available image phenotypes by high-channel data mining and integration. On the other hand, radiomics can make use of the advantages of information in benign and malignant nodules diagnosis, gene phenotype prognosis, clinical staging, efficacy assessment, and prediction of disease prognosis. This paper reviewed the clinical practice of radiomics in non-small cell lung cancer.

【Keywords】 Non-small cell lung cancer; Radiomics; Biomarker; Efficacy assessment; Prognosis

随着人类生活方式和生存环境的变化,肺癌的发病率和病死率逐年上升,居世界恶性肿瘤发病率第一位,也是恶性肿瘤死亡(约占癌症相关总病死率的18%)的主要原因^[1]。在我国,肺癌发病率和标化病死率逐年上升,其5年总生存率为10%~15%^[2]。目前,肺癌在我国的发病率及病死率均居于恶性肿瘤首位,严重威胁着我国国民健康,带来了沉重的社会负担和经济负担^[3]。

肺癌可分为两大类:小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。美国癌症协会报告显示,SCLC 占有所有肺癌的10%~15%,是最具侵袭性的肺癌^[4];NSCLC 占80%~85%。根据组织病理学,NSCLC 可进一步分为鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌和大细胞癌等^[5]。其中,鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)和腺癌(adenocarcinoma, AD)是占比较高的两

收稿日期: 2022-04-22;修回日期: 2023-02-14

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2017MS0895);内蒙古自治区关键技术攻关计划项目(2019GG156);内蒙古医科大学附属医院一般科学研究项目(NYFY YB035)

第一作者: 孙雪(1998—),女,2022级在读硕士研究生。E-mail: sunxue981026@163.com

*通信作者: 白智刚,男,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师。研究方向: 心胸影像学。E-mail: 395454194@qq.com

个组织学亚型^[6]。疾病预后和复发率受遗传因素、临床因素(如肿瘤大小和分级)和组织学亚型等多种因素的影响,其同期患者的疗效与预后参差不齐。因此,临床实践中将AD与SCC亚型视为两种不同的疾病^[4]。鉴于NSCLC的复杂性,准确、合理地评价治疗效果对改善预后、降低公共医疗负担具有重要意义。

1 非小细胞肺癌诊断与治疗

1.1 早期肺癌筛检与诊断

NSCLC的癌细胞增殖速度较慢,扩散转移相对较晚,故其临床症状多较隐蔽,大部分患者就诊时已经处于中晚期,因而错失最佳治疗时期。因此,对有吸烟史、慢性呼吸道疾患、家族中有恶性肿瘤史以及致癌因素职业暴露等高危人群进行早筛检、早诊断极其重要,目前检查手段包括胸部X线(x-ray radiology, XR)、胸部CT、痰液脱落细胞学、纤维支气管镜检查等,其中最重要的检查手段为低剂量CT(low-dose CT, LDCT)^[7]。

现阶段,肺癌影像诊断主要有XR、CT、MRI、核医学等多种检查手段。其中,XR可显示的早期病变大多为周围型孤立性肺结节,但许多病变需到7~10 mm时才可能被发现,相比于LDCT的技术进步与临床应用,XR目前已经不再适用^[8]。国家肺癌筛查试验(NLST)显示,LDCT筛查有吸烟史的高危人群可降低肺癌病死率,在早期NSCLC的筛检中具有较高的敏感性与特异性,并且可以检出相当数量的磨玻璃结节,是其他检查手段无法比拟的优势^[9]。正电子发射体层扫描(positron emission tomography, PET)可提供准确的代谢功能信息,在放疗疗效及疾病预后预测中有较高的临床应用价值,早癌筛检与诊断价值较低^[10]。磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)具有无辐射、不需对比剂、检测活体组织上水分子弥散等优势,可以通过DWI的信号强度差异为良恶性肿瘤的鉴别诊断提供影像学依据,在不同组织学类型肺癌的鉴别中有重要的诊断价值,但是空间分辨率是制约早癌检出率与诊断准确性的主要因素^[11]。

XR、痰细胞学、痰液基细胞学、纤支镜和荧光纤支镜、LDCT、PET等传统及现代技术对早期肺癌筛检与诊断极具价值,是提高可疑或确诊肺癌人群生存率、指导临床制定治疗策略的主要方法^[8]。

1.2 肺癌治疗

肺癌的治疗手段包括外科切除、放射治疗、化学治疗、生物治疗、免疫治疗、介入治疗等。目前,肺癌多学科综合治疗(multi-disciplinary team, MDT)已达成共识。在循证医学思路的指导下,临床针对不同组织学亚型、临床分期等采用不同组合的综合治疗是当前肺癌治疗的现状。NSCLC可切除肺癌患者的一线治疗手段为手术切除,并选择性结合术后辅助放化疗^[12];对IIIB期、IV期不可切除肺癌患者的治疗手段以化学治疗、放射治疗结合生物靶向治疗等综合治疗为主^[2]。近年来,个体化生物靶向治疗逐渐应用于肺癌,新兴治疗手段如免疫治疗等为不可切除肺癌二、三线治疗甚至是一线治疗提供了新思路与新方法,明显改善患者预后。

2 影像组学

影像组学是指通过计算机从医学图像中高通道提取病变的定量组学特征,有效转换为高维可利用的特征空间数据,实现肿瘤的分割、特征提取与模型建立,并利用统计学方法进行数字化定量高通量分析,从而更全面定量反映病变的生物学特性和肿瘤异质性,凭借对海量影像数据信息更深层次的挖掘,对疾病进行诊断与预测分析。影像组学的目的是解码病变的内在异质性、遗传特征和其他表型,以改进治疗^[13]。影像组学从概念提出后就受到学者的广泛关注,是医学信息学的一次飞跃,为今后实现精准医疗打下坚实基础。

3 肺癌影像组学技术的临床应用

影像组学所提取的组学特征可作为反映肺癌生物学特征的影像表型,为疾病危险分层、预后评估等提供大量影像生物学标记,充实完善现有证据体系。目前,影像组学在肺癌的临床诊断与评价中广泛应用。影像组学可用于肺癌良恶性结节的鉴别^[14-17]、基因表型的预测^[18,19]、临床分期辅助^[5,20,21]、疗效检测与评价^[21-24]、疾病预后预测^[22,25,26]等。

3.1 小结节诊断与鉴别诊断

多项研究显示,影像组学有助于提升肺结节的诊断准确性。Balagurunathan等^[14]发现,影像组学对于恶性肿瘤的预测能力高于肺癌相关的临床危险因素,其受试者工作特征曲线显示其曲线下面积(AUC)为0.85,高于临床危险因素的0.82,其中基于

纹理的定量特征在癌症状态的预测上显示出更大的优势(AUC=0.88)。Kido等^[15]研究发现,对支气管肺癌与错构瘤、肺炎及肺结核等良性结节的判别可通过对周围型小结节高分辨率CT(high resolution CT, HRCT)实现。Nishino等^[16]通过对290例患者进行二维轴位CT图像分析,证明了联合使用结节内部特征和结节周围特征在区分AD和肉芽肿中具有优势,同时表明结节周围特征对结节良恶性的诊断价值。其他一些早期研究也为影像组学对良恶性结节的鉴别价值提供了有力的证据。Kamiya等^[17]报道恶性肺结节的CT图像密度直方图相较于良性结节峰度更高、偏度更低,这一研究证明CT图像密度直方图的峰度和偏度可能为肺良恶性结节的鉴别提供了判断依据。综上,影像组学可在小结节定性诊断中为临床治疗方案的选择提供更为明确的影像表型。

3.2 基因表型的影像组学关联

影像基因组学是指利用影像组学特征来鉴定肿瘤脱氧核糖核酸(DNA)内的基因组图谱,即应用影像组学对基因突变进行无创预测。Gevaert等^[18]报道,最终决策树(肺气肿的语义特征、气道异常、磨玻璃样阴影成分百分比和肿瘤边缘类型)可以预测NSCLC中表皮生长因子受体(EGFR)的突变情况。相关研究^[19]提出了NSCLC的影像基因组学图谱,该图谱将图像特征与转基因捕获的核糖核酸(RNA)特征相关联,显示出它们与分子途径的关联,发现35个语义特征与前10位基因之间存在多重关联。这表明,代表EGFR途径的基因与磨玻璃样阴影和边缘不规则结节显著相关。这说明影像组学在肺癌的基因表型预测中表现出巨大的潜在价值,可以协助指导临床选择个性化诊疗方案。

3.3 临床分期辅助

肺癌精准分期对后续临床治疗方案的选择至关重要。目前,已经有研究表明影像组学在肺癌分期中的辅助价值。何兰等^[20]通过对657例NSCLC患者运用影像组学特征和临床信息资料构建Logistic回归模型,结果发现影像组学特征标记在NSCLC临床分期预测与术后病理分期鉴别中具有较高价值。在Aerts等^[21]的研究中,共纳入了1019例患者,并提取了440个影像学特征,结果显示53个影像学特征与肺癌临床分期相关,且采用基于小波变换的特征分析方法可以对SCC和AD进行分类(最佳AUC为0.72)。Lin等^[5]提出了一个在非增强CT中分类肺癌组织亚型的影像组学分析模型。结果表

明,该模型对SCLC和NSCLC、AD和SCLC、SCC和SCLC、AD和NSCLC的分类准确性分别为0.741、0.822、0.665和0.655。这充分说明肺癌的组织学亚型可以通过组学模型进行分类。因此,影像组学可为临床分期提供更准确的影像生物学证据,为精准治疗提供保障。

3.4 疗效评价与预测

利用放射标记技术可以应用影像组学特征预测患者对特定治疗的反应。有报道^[21]发现,从治疗前的CT图像中获得的影像学特征Laws_Energy-10与Gabor_Energy-dir135-w3能够预测NSCLC患者体内与吉非替尼反应相关的EGFR突变状态,进而预估患者治疗反应。同样的,Coroller等^[22]研究结果显示,治疗前获得的CT影像组学特征可预测NSCLC患者对化学治疗的病理变化^[13],便于判断患者疾病进展。Khorramin等^[23]研究表明,从肺AD组织的瘤周和瘤内提取出的CT影像组学特征可以预测化学治疗反应,并发现影像组学特征与NSCLC患者的无进展生存期与总生存期具有临床关联。此外,Fave等^[24]基于对治疗期间NSCLC患者的影像组学特征分析发现,定量影像组学特征可以用于预测患者总生存期与远处转移,并且影像组学特征可为监测肿瘤治疗反应提供关键指标。

3.5 疾病预后预测

肺癌的另一个挑战是难以精确预测疾病预后,但目前影像组学作为一个潜在的预测工具已取得了初步的进展。Chaddad等^[25]发现,基于3种不同类型的纹理特征,GLCM、NGTDM邻域灰度色调差矩阵和GLZM灰度级区域矩阵的预测模型可用作非小细胞肺癌患者的生存预后指标。Wang等^[26]选取基于增强CT的影像组学特征,并结合临床特征及血清学检测,通过聚类法构建了Cox比例风险回归模型及随机生存森林模型以预测局部晚期肺癌的生存情况。此外,Coraller等^[22]已经建立了一个具有635个影像学特征的预测模型。其中,35个特征视为局部或远处转移的预测因素,12个特征视为生存的预测因素。以上研究说明,影像组学的疾病预后预测能力远高于肿瘤体积等传统指标的预测能力,影像组学有望成为重要的计算机辅助决策工具。

4 总结与展望

精准医学是在高精度测量和高效信息挖掘与集成的基础上,为患者制定精准个性化疾病预防、

诊断和治疗决策。影像组学利用高通量数据挖掘与集成获取大量可用的影像表型用于 NSCLC 的诊断与评价,具有极高的转化价值,尤其体现在临床分期、疗效评价及预后预测等重要临床实践项目上,值得进一步深入开展相关科研与临床研究,从而为临床 NSCLC 的定量和监测提供无创、精准的诊疗手段。

参考文献

- [1] Refaee T, Wu G, Ibrahim A, et al. The emerging role of radiomics in COPD and lung cancer [J]. *Respiration*, 2020, **99**(2): 99–107
- [2] Constanzo J, Wei L, Tseng HH, et al. Radiomics in precision medicine for lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, **6**(6): 635–647
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, **66**(2): 115–132
- [4] E L, Lu L, Li L, et al. Radiomics for classification of lung cancer histological subtypes based on nonenhanced computed tomography [J]. *Acad Radiol*, 2019, **26**(9): 1245–1252
- [5] Lin X, Jiao H, Pang Z, et al. Lung cancer and granuloma identification using a deep learning model to extract 3-dimensional radiomics features in CT imaging [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, **22**(5): e756–e766
- [6] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship [J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, **83**(5): 584–594
- [7] 高禹舜, 张德超, 赫捷, 等. I期非小细胞肺癌的诊断与外科治疗 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, **27**(1): 52–55
- [8] 陈铭伍, 冼磊, 何巍, 等. 病理 I 期非小细胞肺癌的诊断与外科治疗 [J]. *广西医学*, 2005, **27**(8): 1146–1148
- [9] Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial [J]. *N Engl J Med*, 2013, **369**(10): 920–931
- [10] Geus-Oei LF, Oyen WJ. Predictive and prognostic value of FDG-PET [J]. *Cancer Imaging*, 2008, **8**(1): 70–80
- [11] 程瑞新, 宋璟璟, 黄俊, 等. DWI 在不同肺癌类型中的鉴别诊断 [J]. *医学影像学杂志*, 2020, **30**(7): 1169–1172
- [12] 杨舒一, 单飞, 施裕新, 等. 晚期肺癌免疫治疗现状及影像学疗效评价和预测 [J]. *中国临床医学*, 2019, **26**(4): 641–646
- [13] Chen B, Zhang R, Gan Y, et al. Development and clinical application of radiomics in lung cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2017, **12**(1): 154–161
- [14] Balagurunathan Y, Schabath MB, Wang H, et al. Quantitative imaging features improve discrimination of malignancy in pulmonary nodules [J]. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 8528
- [15] Kido S, Kuriyama K, Higashiyama M, et al. Fractal analysis of small peripheral pulmonary nodules in thin-section CT: evaluation of the lung-nodule interfaces [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2002, **26**(4): 573–578
- [16] Nishino M. Perinodular radiomic features to assess nodule microenvironment: does it help to distinguish malignant versus benign lung nodules [J]. *Radiology*, 2019, **290**(3): 793–795
- [17] Kamiya A, Murayama S, Kamiya H, et al. Kurtosis and skewness assessments of solid lung nodule density histograms: differentiating malignant from benign nodules on CT [J]. *Jpn J Radiol*, 2014, **32**(1): 14–21
- [18] Gevaert O, Echegaray S, Khuong A, et al. Predictive radiogenomics modeling of EGFR mutation status in lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, **7**: 41674
- [19] Zhou M, Leung A, Echegaray S, et al. Non-small cell lung cancer radiogenomics map identifies relationships between molecular and imaging phenotypes with prognostic implications [J]. *Radiology*, 2018, **286**(1): 307–315
- [20] 何兰, 黄燕琪, 马泽兰, 等. CT 影像组学在非小细胞肺癌临床分期中的价值 [J]. *中华放射学杂志*, 2017, **51**(12): 906–911
- [21] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach [J]. *Nat Commun*, 2014, **5**: 4006
- [22] Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2015, **114**(3): 345–350
- [23] Khorrami M, Khunger M, Zagouras A, et al. Combination of peri- and intratumoral radiomic features on baseline CT scans predicts response to chemotherapy in lung adenocarcinoma [J]. *Radiol Artif Intell*, 2019, **1**(2): e180012
- [24] Fave X, Zhang L, Yang J, et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 588
- [25] Chaddad A, Desrosiers C, Toews M, et al. Predicting survival time of lung cancer patients using radiomic analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(61): 104393–104407
- [26] Wang L, Dong T, Xin B, et al. Integrative nomogram of CT imaging, clinical, and hematological features for survival prediction of patients with locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *Eur Radiol*, 2019, **29**(6): 2958–2967