

CT 纹理分析预测食管鳞状细胞癌放化疗敏感性的研究

衣明慧^{1,4,5} 李振江² 曹强³ 李宝生^{4,5}

¹济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院 250022; ²山东大学附属山东省肿瘤医院放射物理技术室, 济南 250117; ³山东省医学影像与放疗工程技术研究中心, 济南 250117; ⁴山东大学附属山东省肿瘤医院放疗科, 济南 250117; ⁵山东省医学科学院, 济南 250062

通信作者: 李宝生, Email: baoshli1963@163.com

【摘要】 目的 探索食管鳞状细胞癌(ESCC)患者的 CT 纹理特征与放化疗敏感性的关系。方法 回顾性收集 2014 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日山东大学附属山东省肿瘤医院收治的 92 例 ESCC 患者, 通过评价治疗的敏感性, 将患者分为敏感组(完全缓解 + 部分缓解)和抵抗组(疾病稳定 + 疾病进展)。从患者定位 CT 图像中提取纹理参数。采用 train-test-split 将入组患者分为训练集(46 例)和测试集(46 例), 训练集用来建立纹理参数预测敏感性的模型, 测试集进行模型外部验证。结果 训练集中敏感组患者 31 例, 抵抗组患者 15 例, 对放疗敏感的比例为 67.4%。单因素分析结果显示灰度直方图参数中的偏度在敏感组和抵抗组患者中的差异有统计学意义($Z = 2.097, P = 0.036$), 曲线下面积(AUC)为 0.692, 95% CI 为 0.539 ~ 0.820, 预测敏感性的阈值是 ≤ -2.58 。将灰度直方图参数中的偏度($Z = 2.097, P = 0.036$)、灰度区域大小矩阵参数中的高灰度区域优势(HGZE)($Z = 1.722, P = 0.085$)和小区域高灰度优势(SZHGE)($Z = 1.640, P = 0.101$)纳入二元 logistic 回归中, 结果显示偏度为敏感性的独立影响因素($OR = 0.558, 95\% CI$ 为 0.338 ~ 0.923, $P = 0.023$)。对二元 logistic 回归模型进行 ROC 曲线分析, 结果显示 AUC 为 0.718, 95% CI 为 0.550 ~ 0.886, 表明回归模型可以预测 ESCC 放化疗敏感性。用测试集对模型进行验证, AUC 为 0.706, 敏感性为 70.6%, 特异性为 69.0%, 说明模型具有一定的预测能力。结论 CT 纹理分析能够在一定程度上预测 ESCC 患者放化疗的敏感性。

【关键词】 食管肿瘤; 放射疗法; 化学疗法, 辅助; 治疗效果; 纹理分析

基金项目: 国家自然科学基金(81874224); 山东省重点研发计划(2017CXZC1206)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.03.003

Study of texture analysis based on CT images to predict radio-chemotherapy sensitivity in patients with esophageal squamous cell carcinoma

Yi Minghui^{1,4,5}, Li Zhenjiang², Cao Qiang³, Li Baosheng^{4,5}

¹School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250022, China; ²Department of Radiation Physics, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250117, China; ³Shandong Medical Imaging and Radiotherapy Engineering Center, Jinan 250117, China; ⁴Department of Radiation Therapy, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250117, China; ⁵Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China

Corresponding author: Li Baosheng, Email: baoshli1963@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between texture features based on CT and radio-chemotherapy sensitivity in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** A total of 92 ESCC patients treated at Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University between January 2014 and December 2017 were retrospectively collected. All patients were divided into responders (complete response + partial response) and nonresponders (stable disease + progression disease) according to therapeutic sensitivity. The texture features were extracted from CT images for positioning. And the patients were divided into training set (46 patients) and test set (46 patients) using train-test-split, training set for establishing pre-

dictive model and test set for model validation. **Results** There were 31 responders and 15 nonresponders in the training set, and the portion of responders was 67.4%. Univariate analyses showed that the histogram matrix (HISTO)-skewness was significantly different between the two groups ($Z = 2.097$, $P = 0.036$) and the area under the curve (AUC) was 0.692 with 95% CI of 0.539-0.820. Skewness ≤ -2.58 intended to be responders. Binary logistic regression of skewness ($Z = 2.097$, $P = 0.036$) in HISTO, high gray level zone emphasis (HGZE) ($Z = 1.722$, $P = 0.085$) and small zone high gray level emphasis (SZHGE) ($Z = 1.640$, $P = 0.101$) in gray level zone-length matrix (GLZLM) showed that skewness was the independent influence factor of sensitivity ($OR = 0.558$, 95% CI: 0.338-0.923, $P = 0.023$), and the AUC of logistic regression model was 0.718 with 95% CI of 0.550-0.886, which indicated that the model had the ability to predict treatment response of ESCC patients. The model was validated by using test set and the AUC was 0.706, and the sensitivity of the model was 70.6% while the specificity was 69.0%. It showed that the model had certain ability in predicting treatment response. **Conclusion** CT texture analysis can predict the radio-chemotherapy sensitivity in patients with ESCC to some extent.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Radiotherapy; Chemotherapy, adjuvant; Treatment effect; Texture analysis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81874224); Key Research and Development Program of Shandong Province of China (2017CXZC1206)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.03.003

据最新报道,我国的食管癌发病和死亡病例约占全球的一半^[1]。尽管目前在肿瘤分期、综合治疗以及围术期护理等方面得到改进,食管癌的疗效仍然很差,形势十分严峻^[2]。大多数食管癌患者就诊时已经错过了手术的最佳治疗时间,同步放化疗和联合化疗成为其标准治疗方式^[3-4]。然而,由于肿瘤异质性的存在,即使不同的患者具有相同的病理类型、分化程度、临床及病理分期且应用相同的治疗方式,不同个体对治疗的敏感性及预后仍存在差异^[5]。影像组学能够客观精确地量化肿瘤异质性,在肿瘤的分期、治疗反应及预后方面有重要的预测价值^[6]。本研究旨在通过 CT 图像进行纹理分析,探讨纹理参数与食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)放化疗敏感性的关系,指导 ESCC 患者的个体化治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经过山东大学附属山东省肿瘤医院伦理委员会批准(批号:SDTHEC201702022),回顾性收集 2014 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日在山东大学附属山东省肿瘤医院就诊的 ESCC 患者。入组标准:经食管镜病理明确诊断;有完整的临床病例资料;年龄 > 18 周岁,性别不限;Kamofsky 功能状态评分 > 70 分;初次接受放疗,且放疗总剂量为 60 Gy/30 次或 59.4 Gy/33 次;经大孔径 CT 定位和复位且复位时放疗剂量为 40 Gy/20 次或 41.4 Gy/23 次;行同步放化疗、单纯放疗、序贯化放疗或诱导化疗后同步放化疗,且化疗方案为 TP 方案(紫杉醇 135 ~ 175 mg/m² +

顺铂 75 mg/m²)或者 PF 方案(顺铂 75 mg/m² 静脉输液 + 替吉奥胶囊 60 mg 第 1 ~ 14 天);在治疗前已经签署知情同意书。排除标准:食管癌复发患者;既往曾接受过胸部外科手术(包括行食管支架置入术);治疗过程中断未一次性完成放疗的患者。

共收集患者 92 例,其中男性 66 例,女性 26 例;平均年龄 65 岁(45 ~ 85 岁);同步放化疗患者 38 例,单纯放疗患者 34 例,序贯化放疗患者 15 例,化疗后同步放化疗患者 5 例;颈段患者 12 例,胸上段患者 29 例,胸中段患者 37 例,胸下段患者 14 例,平均肿瘤长度 4.96 cm;分期采用美国癌症联合会(AJCC)第七版,I 期患者 2 例,II 期患者 19 例,III 期患者 55 例,IV 期患者 11 例,分期不明 5 例(M 分期不确定)。

1.2 CT 图像

所有患者均在大孔径 CT 行放疗定位,扫描前注射造影剂碘克沙醇 85 ~ 90 ml,采用仰卧位、头先进,使用大面膜或者负压带固定体位。具体扫描参数:管电压 120 kV,管电流 230 mA/s,扫描速度 22.5 mm/s,螺距为 0.938,扫描层厚 3 mm。导出所有患者的放疗定位及复位时的图像,导出图像为 DICOM 格式。

1.3 敏感性评价

由两位有经验的影像科医师根据患者复位时的图像与定位图像的变化,采用实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 版^[7],对患者的放疗敏感性进行评价,分为完全缓解(CR):指所有目标病灶都消失,且所有病理性淋巴结的短径缩小到 10 mm 以下;部分缓解(PR):指目标病灶最大径之和缩小至少 30%;疾病进展(PD):指所有靶病灶最大径的和至少增加了

20% 或者目标病灶的直径和至少增加 5 mm(出现任何新病灶也认为 PD);疾病稳定(SD):指病灶最大径的和减少没达到 PR 的标准,或者增加程度没达到 PD 的标准。本研究中,将 CR 或 PR 的患者定义为敏感组;PD 或 SD 的患者定义为抵抗组。

1.4 纹理参数的提取

将患者的 CT 定位图像导入 LIFEx 软件(<http://www.lifexsoft.org/>)中,由两位有经验的放疗科医师共同勾画三维图像感兴趣区(three dimension region of interest, 3DROI),然后根据所需,选择要提取的纹理参数并导出。本研究中应用的纹理参数主要包括灰度直方图参数(histogram matrix, HISTO)、灰度共生矩阵特征(gray level co-occurrence matrix, GLCM)、形状参数(SHAPE)、灰度游程矩阵参数(gray level run-length matrix, GLRLM)、灰度区域大小矩阵参数(gray level zone-length matrix, GLZLM)以及周边灰度依赖矩阵参数(neighboring gray level dependence matrix, NGLDM),本研究共提取纹理参数 44 个。

1.5 统计学方法

应用 train-test-split 将入组患者分为训练集(46 例)和测试集(46 例),分别进行模型的训练和对模型的验证。利用 SPSS 21.0 和 MedCalc15.2 进行统计学分析。用 Mann-Whitney 非参数检验进行单因素分析,探索各纹理参数与敏感性之间是否有相关性,使用 ROC 曲线评估参数的区分能力。应用二元 logistic 回归分析建立敏感性预测模型,并进行外部验证,用 ROC 曲线评估模型的分类能力。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 训练集的基本特征

随机划分的训练集患者 46 例中,敏感组患者 31 例,抵抗组患者 15 例,对放疗敏感的比例为 67.4%;男性 32 例,女性 14 例;平均年龄 66 岁(45 ~ 80 岁);同步放化疗患者 18 例,单纯放疗患者 16 例,序贯放化疗患者 9 例,化疗后同步放化患者 3 例;颈段患者 5 例,胸上段患者 14 例,胸中段患者 18 例,胸下段患者 9 例,平均肿瘤长度 5.05 cm; I 期患者 0 例, II 期患者 14 例, III 期患者 23 例, IV 期患者 7 例,分期不明 2 例(M 分期不确定)。具体如表 1 所示。

2.2 单因素分析

对训练集敏感组与抵抗组患者进行 Mann-Whitney 检验,结果显示,敏感组与抵抗组之间的灰度直方图偏度(HISTO_Skewness)的差异具有统计学意义,偏度的负数值在敏感组患者中显著大于抵抗组患者($P < 0.05$)。具体见表 2。用偏度的数据进行

ROC 分析,发现偏度的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.692,95% CI 为 0.539 ~ 0.820,预测敏感性的阈值是 ≤ -2.58 。敏感性为 90.32%,特异性为 53.33%,具体见图 1。

表 1 46 例训练集 ESCC 患者的基本临床特征

特征	例数	百分比(%)
性别		
男	32	69.6
女	14	30.4
治疗模式		
同步放化疗	18	39.1
单纯放疗	16	34.8
序贯放化疗	9	19.6
化疗后同步放化疗	3	6.5
放疗技术		
CRT	17	37.0
IMRT	29	63.0
T 分期		
T ₁	0	0
T ₂	11	23.9
T ₃	20	43.5
T ₄	15	32.6
N 分期		
N ₀	11	23.9
N ₁	26	56.5
N ₂	7	15.2
N ₃	2	4.3
M 分期		
M ₀	37	80.4
M ₁	7	15.2
M _x	2	4.3
临床分期		
II	14	30.4
III	23	50.0
IV	7	15.2
分期不明	2	4.3

注:ESCC 为食管鳞状细胞癌;CRT 为适形放疗;IMRT 为调强放疗

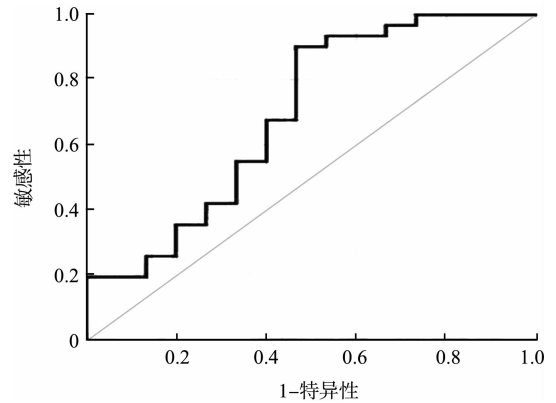
表 2 46 例训练集 ESCC 患者的 Mann-Whitney 检验结果

纹理参数	Z 值	U 值	P 值
GLCM_Contrast	0.644	205.0	0.519
GLCM_Correlation	0.375	216.5	0.708
GLCM_Dissimilarity	0.551	209.0	0.582
GLCM_Energy	0.328	218.5	0.743

续表 2

纹理参数	Z 值	U 值	P 值
GLCM_Entropy_log10	0.047	230.5	0.963
GLCM_Entropy_log2	0.094	228.5	0.925
GLCM_Homogeneity	0.012	232.0	0.991
GLRLM_GLNU	0.527	210.0	0.598
GLRLM_HGRE	0.996	190.0	0.319
GLRLM_LGRE	0.633	205.5	0.527
GLRLM_LRHGE	0.105	228.0	0.916
GLRLM_LRLGE	0.246	222.0	0.806
GLRLM_RLNU	0.762	200.0	0.446
GLRLM_RP	0.000	232.5	1.000
GLRLM_SRE	0.047	230.5	0.963
GLRLM_SRHGE	0.363	217.0	0.717
GLRLM_SRLGE	0.247	222.0	0.805
GLZLM_GLNU	0.961	191.5	0.337
GLZLM_HGZE	1.722	159.0	0.085
GLZLM_LGZE	0.329	218.5	0.742
GLZLM_LZE	0.293	220.0	0.770
GLZLM_LZLGE	0.363	217.0	0.717
GLZLM_SZHGE	1.640	162.5	0.101
GLZLM_SZLGE	0.248	222.0	0.804
GLZLM_ZLNU	0.785	199.0	0.433
GLZLM_ZP	0.258	221.5	0.797
HISTO_Energy	0.428	214.5	0.669
HISTO_Entropy_log10	0.188	224.5	0.851
HISTO_Entropy_log2	0.199	224.0	0.842
HISTO_Kurtosis	0.293	220.0	0.770
HISTO_Skewness	2.097	143.0	0.036
maxValue	0.902	194.0	0.367
meanValue	1.136	184.0	0.256
minValue	0.551	209.0	0.582
NGLDM_Busyness	0.762	200.0	0.446
NGLDM_Coarseness	0.392	217.5	0.695
NGLDM_Contrast	1.172	182.5	0.241
SHAPE_Compacity	0.246	222.0	0.806
SHAPE_Sphericity	0.258	221.5	0.796
SHAPE_Volume	0.527	210.0	0.598
StdValue	0.855	196.0	0.392
GLRLM_LRE	0.035	231.0	0.972
GLZLM_LZHGE	0.269	221.0	0.788
GLZLM_SZE	0.598	207.0	0.550

注: ESCC 为食管鳞状细胞癌; GLCM 为灰度共生矩阵特征; GLRLM 为灰度游程矩阵参数; GLZLM 为灰度区域大小矩阵参数; NGLDM 为周边灰度依赖矩阵参数; HISTO 为灰度直方图参数; SHAPE 为形状参数



注: ESCC 为食管鳞状细胞癌

图 1 46 例训练集 ESCC 患者的灰度直方图偏度判断敏感性的 ROC 曲线

2.3 多因素分析

二元 logistic 回归中, 将单因素分析中 $P < 0.2$ 的指标纳入多因素分析构建模型, 避免遗漏可能有临床意义的指标。纳入多因素分析的指标有 HISTO 中的偏度 ($P = 0.036$)、GLZLM 中的高灰区域优势 (HGZE) ($P = 0.085$) 和小区域高灰度优势 (SZHGE) ($P = 0.101$)。以敏感性为因变量 (“0” 为抵抗组; “1” 为敏感组), 偏度、HGZE 以及 SZHGE 为自变量进行二元 logistic 回归, 进入方法为 “输入”。最终得到的 logistic 模型具有统计学意义, 模型系数的综合检验结果显示, $\chi^2 (df = 3) = 9.097, P = 0.028$ 。Hosmer 和 Lemeshow 检验结果无统计学意义 ($P = 0.297$), 说明该模型拟合良好。并能够正确分类 76.09% 的研究对象。结果显示偏度具有统计学意义 (见表 3)。对二元 logistic 回归模型进行 ROC 曲线分析, 结果显示 AUC 为 0.718, 95% CI 为 0.550 ~ 0.886, 表明回归模型可以在一定程度上预测 ESCC 放化疗敏感性, 见图 2。

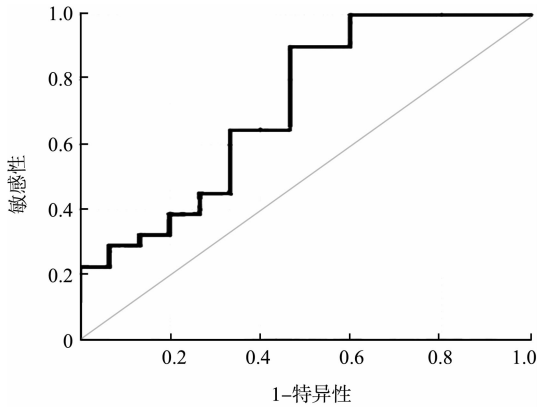
2.4 外部验证

用随机划分的测试集患者对模型进行外部验证, 利用 ROC 曲线评估模型的分类能力。结果显示, AUC 为 0.706, 敏感性为 70.6%, 特异性为 69.0%, 见图 3。说明模型具有一定的预测能力。

表 3 46 例训练集 ESCC 患者纳入方程中的变量及结果

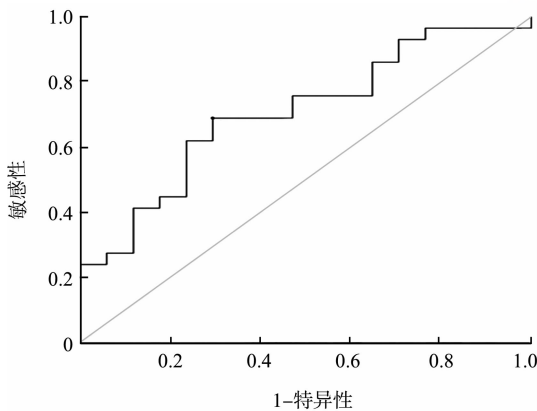
指标	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
偏度	-0.583	0.256	5.162	0.558	0.338 ~ 0.923	0.023
HGZE	0.002	0.008	0.055	1.002	0.986 ~ 1.018	0.815
SZHGE	0.002	0.012	0.034	1.002	0.979 ~ 1.026	0.853
常量	-4.179	2.332	3.212	0.015	-	0.073

注: ESCC 为食管鳞状细胞癌; HGZE 为高灰区域优势; SZHGE 为小区域高灰度优势



注:ESCC 为食管鳞状细胞癌

图 2 46 例训练集 ESCC 患者建立的二元 logistic 回归模型判断敏感性的 ROC 曲线



注:ESCC 为食管鳞状细胞癌

图 3 46 例测试集 ESCC 患者验证 46 例训练集患者所建模型分类能力的 ROC 曲线

3 讨论

据报道,西方食管癌患者病理类型以腺癌多见,而亚洲食管癌患者主要为 ESCC^[1]。本研究用于建立预测模型的 46 例 ESCC 患者中,对放疗敏感的患者占 67.4%,由此可见部分患者对放疗并不敏感。本研究对 ESCC 患者定位图像的纹理特征与放化疗敏感性之间的关系进行分析,有助于在治疗前对患者进行初步筛选,结合实际情况选择合适的治疗方式,对不敏感的患者,可以通过提高放疗剂量、更换化疗方案或采取手术等联合方式,减少不必要的损伤,使患者最大获益。

通过纹理分析能够对定位 CT 图像的特征进行量化,从而显示肿瘤内部的异质性,从 3DROI 中提取的特征将视觉分析不易看见的参数转换成一组定量的特征,通过评估肿瘤病灶的形状、质地以及转化等特征,可能提供与肿瘤表型有关的补充信息(如形状不规则、异质性或坏死等),从而客观精确地量化肿瘤异质性,在肿瘤的分期诊断、预测放疗反应和预后

方面都具有重要作用^[8-9]。

对肿瘤特征进行量化、获取纹理参数有统计分析法、基于模型法、结构分析法以及信号处理方法这 4 种方法^[10]。统计分析法是基于图像内部像素强度值的分布和空间关系,广泛应用于食管癌的纹理分析中^[11]。本研究采用统计分析方法,从患者定位 CT 图像中提取了 44 个纹理参数,结果显示 HISTO 中的偏度与敏感性之间存在显著相关性($P < 0.05$),AUC 为 0.692,预测敏感性的阈值是 ≤ -2.58 ,即偏度 ≤ -2.58 时,提示对放化疗敏感,进一步多因素分析显示偏度是敏感性的独立预测因素。HISTO 主要反映了肿瘤病灶的灰度频度分布情况,偏度越倾向正数,往往预示着肿瘤内部异质性更高,因而常常对放化疗不敏感^[12]。本研究利用测试集对构建的回归模型进行验证,利用 ROC 曲线评估模型分类能力,AUC 为 0.706,敏感性为 70.6%,特异性为 69.0%,说明该模型具有一定的预测能力。

关于纹理特征与敏感性方面的其他研究与本研究结果类似,Castellano 等^[13]的研究表明,能够用直方图的 2D 参数的偏度和峰度来区分无应答者(SD)和有应答者(CR + PR),直方图 2D 参数的偏度和峰度同样能够区别 PR 患者和 SD 患者,而且偏度能够用来区分 CR 患者和 SD 患者。此外,美国学者对 20 例食管癌患者进行研究,通过肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)标准将患者的病理反应分为 TRG1 ~ 2 级与 TRG3 ~ 5 级两组,比较两组患者接受治疗前后的¹⁸F-FDG PET 图像,通过在治疗前及治疗后两个时间点提取强度、纹理以及几何特征共计 34 个,结果发现,治疗后这些特征的变化(Δ 特征)比单纯接受治疗前或者治疗后的特征单独预测病理反应的效果更好。单因素分析结果显示,治疗前的偏度、 Δ SUV_{mean}以及治疗后的惯性(对比度)、相关性以及集群突出物是预测病理反应的重要因素(AUC 为 0.76 ~ 0.85)^[14]。

目前食管癌的治疗方式多种多样,局部晚期食管癌患者多采用放化疗综合治疗^[15]。肿瘤内部细胞具有密度高、出血、坏死、增殖和缺氧等特征,这些特征与肿瘤的不良预后以及不良治疗反应紧密相关,尤其是缺氧肿瘤细胞,能够增加肿瘤侵袭性以及对治疗的抵抗性^[16-17]。因此,通过纹理分析等方法来预测敏感性和预后十分重要。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为回顾性研究,收集的资料有限,病例数较少;其次,如果预测模型要应用于临床,需要大样本、前瞻性的研究验证;另外,食管放疗过程中可能会出现水肿,影响判断

效果,需要针对治疗结束后的效果以及预后进行进一步研究。

综上所述,通过 CT 定位图像纹理参数中的偏度对就诊患者初步筛选是可行的,结合实际情况,进行敏感性评价,制定个体化治疗方案,利于 ESCC 患者的生存和预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] 刘永莹, 冯笑山. 食管癌根治性同步放化疗[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(1): 49-52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2016.01.014.
- [3] Kato H. Treatments for esophageal cancer: a review[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 61: 330-335. DOI: 10.1007/s11748-013-0246-0.
- [4] Rebecca WO, Richard MA. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 1(1): 117-118. DOI: 10.1002/14651858.CD002092.pub3.
- [5] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 36-46. DOI: 10.1056/NEJMc0911925.
- [6] Rios E, Parmar C, Jermoumi M, et al. TU-A-12A-10: robust radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation[J]. *Medical Physics*, 2014, 41(6): 452-452. DOI: 10.1371/journal.pone.0102107.
- [7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [8] Leijenaar RT, Carvalho S, Velazquez ER, et al. Stability of FDG-PET Radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability[J]. *Acta Oncol*, 2013, 52(7): 1391-1397. DOI: 10.3109/0284186X.2013.812798.
- [9] Rossum P, Xu C, Fried DV, et al. The emerging field of radiomics in esophageal cancer: current evidence and future potential[J]. *Transl Cancer Res*, 2016, 5(4): 410-423. DOI: 10.21037/ter.2016.06.19.
- [10] Scalco E, Rizzo G. Texture analysis of medical images for radiotherapy applications[J]. *Br J Radiol*, 2016, 90(1070): 20160642. DOI:10.1259/bjr.20160642.
- [11] Ganeshan B, Miles KA, Young RC, et al. Texture analysis in non-contrast enhanced CT: impact of malignancy on texture in apparently disease-free areas of the liver[J]. *Eur J Radiol*, 2009, 70(1): 101-110. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.12.005.
- [12] Yip C, Davnall F, Kozarski R, et al. Assessment of changes in tumor heterogeneity following neoadjuvant chemotherapy in primary esophageal cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2015, 28(2): 172-179. DOI: 10.1111/dote.12170.
- [13] Castellano G, Bonilha L, Li LM, et al. Texture analysis of medical images[J]. *Clin Radiol*, 2004, 59(12): 1061-1069. DOI: 10.1016/j.crad.2004.07.008.
- [14] Tan S, Kligerman S, Chen W, et al. Spatial-temporal [18F] FDG-PET features for predicting pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(5): 1375-1382. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.10.017.
- [15] 陈丽, 汪步海, 戴尔珣, 等. 90 例不同部位食管癌同步放化疗后疗效分析[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(3): 177-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2016.03.004.
- [16] 陶恒敏, 魏玉梅, 钱明. 基于 MRI 图像纹理分析肿瘤异质性的临床应用[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44(8): 597-600. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2017.08.010.
- [17] Liu ZJ, Semenza GL, Zhang HF. Hypoxia-inducible factor 1 and breast cancer metastasis[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(1): 32-43. DOI: 10.1631/jzus.B1400221.

(收稿日期:2019-01-01 修回日期:2019-02-01)

(本文编辑:孙娜)