

鼻咽癌CT影像组学量化分析研究

李腾翔¹, 巩贯忠², 仇清涛², 尹勇², 邱小平¹

1. 南华大学核科学技术学院, 湖南 衡阳 421001; 2. 山东大学附属山东省肿瘤医院放射物理技术科, 山东 济南 250117

【摘要】目的:分析不同强化时相鼻咽癌CT影像组学特征的差异及其变化规律。**方法:**回顾性分析41例初诊鼻咽癌患者CT图像,每组CT图像包含平扫、动脉期、静脉期3个时相,将大体肿瘤靶区(GTV)和翼外肌设置为感兴趣区。比较不同时相GTV、翼外肌间影像组学特征参数的差异。**结果:**在平扫与动脉期、平扫与静脉期、动脉期与静脉期3组比较中,GTV和翼外肌各自差异有统计学意义的特征分别有18、21、9个和31、31、22个。在动脉期、静脉期与平扫的比较中,GTV灰度强度四分位差随分位数增大而增大。GTV与翼外肌在平扫、动脉期、静脉期的比较中,差异具有统计学意义的特征平扫时主要分布在灰度共生矩阵。3组比较中共有的差异有统计学意义的特征有18个,经接受者操作特性(Receiver Operating Characteristic)曲线分析,有10个特征预测GTV满足ROC曲线下面积 ≥ 0.9 ,全部分布于灰度共生矩阵、灰度强度。**结论:**CT影像组学可以量化分析鼻咽癌肿瘤与正常组织在同期CT图像中的细微差异,客观反映其动态变化,为鼻咽癌的精确诊断和定量分析提供参考。

【关键词】鼻咽癌;影像组学;量化分析;异质性

【中图分类号】R318;R739.6

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)05-0551-05

Quantitative analysis of CT radiomics features of nasopharyngeal carcinoma

LI Tengxiang¹, GONG Guanzhong², QIU Qingtao², YIN Yong², QIU Xiaoping¹

1. School of Nuclear Science and Technology, University of South China, Hengyang 421001, China; 2. Department of Radiophysical Technology, Shandong Cancer Hospital, Shandong University, Ji'nan 250117, China

Abstract: Objective To analyze the differences and change patterns of radiomics features in the multi-phase contrast-enhanced computed tomography (CT) images of nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** The CT images of 41 patients with newly diagnosed NPC were retrospectively analyzed. Each group of CT images consisted of 3 phases, namely plain scan, arterial phase and venous phase. The gross tumor volume (GTV) and pterygoid muscle at each phase were set as regions of interest. Finally, the differences in CT radiomic features of GTV and pterygoid muscle were compared among different phases. **Results** The comparisons of plain scan and arterial phase, plain scan and venous phase, arterial phase and venous phase showed that there were 18, 21, 9 and 31, 31, 22 statistically significant features of GTV and pterygoid muscle, respectively. The comparison among arterial phase, venous phase and plain scan revealed that the interquartile range of intensity direct in GTV was increased with the increase of the quantile. The statistically significant features of GTV and pterygoid muscle which were found in the comparison among plain scan, arterial phase and venous phase were mainly distributed in the gray level co-occurrence matrix. Among them, 18 common features of GTV and pterygoid muscle were analyzed with receiver operating characteristic curve. There were 10 feature predicting that GTV had an $AUC \geq 0.9$ (Area Under Curve), and all of these features were distributed in the gray level co-occurrence matrix and intensity direct. **Conclusion** CT radiomics can quantitatively analyze the subtle discrepancy of NPC and normal tissues in multi-phase CT images, reflect the dynamic variations and provide a reference for the accurate diagnosis and quantitative analysis of NPC.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; radiomics; quantitative analysis; heterogeneity

前言

【收稿日期】2019-01-15

【基金项目】国家重点研发计划(2017YFC0113202)

【作者简介】李腾翔, 硕士研究生, 研究方向: 核技术应用专业, E-mail: 17674758361@163.com

【通信作者】邱小平, E-mail: nh6651@163.com; 尹勇, E-mail: yinyongsd@126.com

鼻咽癌是一种发生于鼻咽粘膜的恶性肿瘤,发病位置隐匿且早期无特殊症状^[1-2],主要采用放射治疗为主的综合治疗策略,能获得较好的疗效^[3-5]。临床对鼻咽癌诊断主要使用CT、MRI等影像学设备^[6-7],诊断结论依据形态学和CT值差异等经验性、主观、半定量的信息,对诊断和放疗医师经验要求较高,易导致不同诊断者得出的结论有差异。随着医学图像

处理技术的发展,影像组学的出现为量化分析、精确界定肿瘤边界提供了可能^[8-9]。影像组学能够深度挖掘CT、MRI、PET等图像中包含的数据信息,通过大量高通量计算获得定量的特征参数,用以反映肿瘤整体或微观状态,在肿瘤定量分析中具有应用前景^[10-12]。Leijenaar等^[13]发现口咽鳞状细胞癌患者治疗前CT影像组学特征具有较好的预测预后的价值。Parmar等^[14]针对非小细胞肺癌影像组学特征的研究发现,灰度共生矩阵等纹理特征与基因表达的模式强烈相关。上述研究显示影像组学中采用的纹理特征、一阶灰度统计等特征与肿瘤异质性存在内在的联系。针对鼻咽癌的影像组学研究也取得一定的成果,Zhang等^[15]发现从MRI中T₂和T₁+图像联合获取的特征比单独从T₂或增强T₁中获得的特征有更好的鼻咽癌疗效预测效果。

本研究使用影像组学方法研究不同CT强化时相的鼻咽癌肿瘤与肌肉组织,对肿瘤与正常组织间差异进行量化分析。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

回顾性研究2014年9月~2017年6月收治的初诊鼻咽癌患者41例。其中男性31例(76%),女性10例(24%);年龄17~78岁,中位年龄49岁。所有患者均经病理学检查证实为未分化型鼻咽癌。

1.2 CT图像获取

所有患者CT检查前均未接受手术、化疗或放疗。CT检查采用平扫与静脉灌注增强扫描,扫描层厚3 mm,最小扫描范围包含:颅顶至锁骨头下2 cm,获取平扫、动脉期、静脉期3个时相图像。

1.3 图像勾画

使用MIM Maestro (MIN software, Cleveland, OH)软件对3期图像配准。选取鼻咽癌原发灶大体肿瘤(Gross Tumor Volume, GTV)和未受肿瘤侵及的翼外肌为感兴趣区。配准时选取平扫为基准,窗宽、窗位选择软组织窗,勾画操作在融合图像中进行,并将勾画结果分别映射到各期图像中。图像配准及勾画由2名经验丰富的放射影像医师商议并手动勾画,出现争议时由第3名高年资医师决断,见图1。

1.4 影像组学特征提取

特征提取使用IBEX (Imaging Biomarker Explorer, MDACC, USA)软件^[16]。研究中提取的特征包括纹理特征:如三维灰度共生矩阵(Gray Level Co-occurrence Matrix, GLCM)、梯度方向直方图(Gradient Orient Histogram, GOH)、三维邻域灰度差

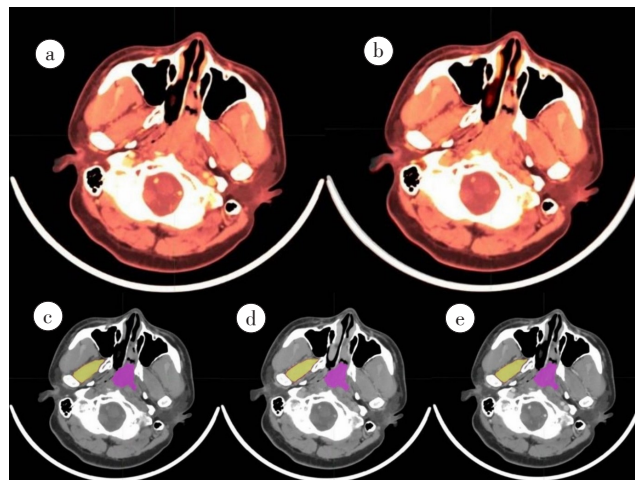


图1 鼻咽癌三期CT图像配准效果及感兴趣区勾画结果
Fig.1 Registration of 3-phase CT images of nasopharyngeal carcinoma and delineation of region of interest

a: 平扫与动脉期图像配准效果; b: 平扫与静脉期图像配准效果; c、d、e 分别为平扫、动脉期、静脉期图像感兴趣区勾画结果

异(Neighbor Intensity Difference, NID)、一阶灰度统计特征:如灰度强度(Intensity Direct, ID)等4组共55个特征。

1.5 统计学分析

统计学分析使用SPSS 19.0软件,采用t检验分析平扫、动脉期、静脉期3个时相GTV、翼外肌各自及相互间影像组学特征的差异。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。对GTV与翼外肌在3个时相比较中共有的特征参数绘制接受者操作特性曲线(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线,计算ROC曲线下面积(Area Under Curve, AUC), $AUC \leq 0.5$ 认为与实际不符; $0.5 \leq AUC < 0.7$ 认为具有较低的置信度; $0.7 \leq AUC < 0.9$ 认为具有一定的置信度; $AUC \geq 0.9$ 认为具有较高的置信度。

2 结果

2.1 GTV影像组学特征表现

GTV在平扫与动脉期、平扫与静脉期、动脉期与静脉期的比较中,差异具有统计学意义的特征分别有18、21、9个。3组比较中共有的差异有统计学意义的特征有4个;平扫与动脉期、平扫与静脉期这两组比较中相同的差异特征有12个,主要集中在灰度强度中。其中包含四分位差(Interquartile Range):0.025、0.250、0.500、0.750、0.975等5个分位数,各分位数对应值间比值由平扫到动脉期随分位数增大不断增大,由平扫到静脉期随分位数增大先增大后减小,静脉期0.250、0.500、0.750分位数对应值大于动脉期,见图2。

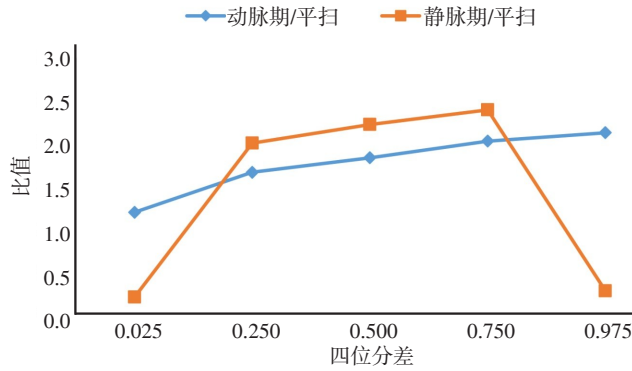


图2 GTV 灰度强度四分位差在不同时相的变化

Fig.2 Interquartile range of intensity direct in gross target volume (GTV) at different phases

2.2 翼外肌影像组学特征表现

翼外肌在平扫与动脉期、平扫与静脉期、动脉期与静脉期之间差异具有统计学意义的特征分别有31、31、22个,显著多于GTV比较的结果。3组比较

中共有的差异有统计学意义的特征18个,主要分布在灰度共生矩阵;平扫与动脉期、平扫与静脉期比较中共有的差异有26个,主要分布在灰度共生矩阵、灰度强度、邻域灰度差。

2.3 GTV与翼外肌影像组学特征比较的表现

GTV与翼外肌在平扫、动脉期、静脉期的比较中差异有统计学意义的特征分别有43、24、27个。平扫期独有的差异有统计学意义的特征个数为17个,主要集中在灰度共生矩阵。3组对比中共有的特征有18个,主要集中在灰度共生矩阵、灰度强度,对3期图像中54个特征参数分别绘制ROC曲线并获得AUC值,0.5≤AUC<0.7的3个,0.7≤AUC<0.9的6个,AUC≥0.9的30个。即在3期图像中有相同的10个特征同时满足AUC≥0.9,其AUC值为0.936~0.993,其敏感度为0.878~1.000,特异性为0.878~0.976,全部分布于灰度共生矩阵、灰度强度。GTV和翼外肌在3个时相中共有的差异特征ROC曲线见图3;共有的满足AUC≥0.9的差异特征见表1。

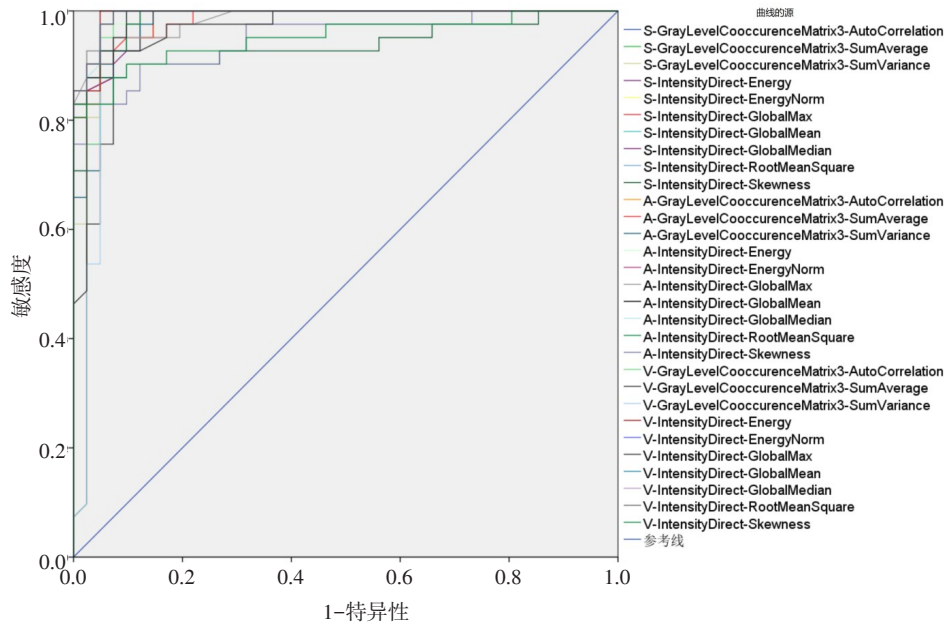


图3 GTV和翼外肌在3个时相中共有的差异特征ROC曲线

Fig.3 Receiver operating characteristic (ROC) curves of common features of GTV and pterygoid muscle at 3 phases

3 讨论

鼻咽癌诊断及放疗靶区勾画等主要依据CT、MRI等获取的影像学表现,对诊断医师的经验和能力要求较高。本研究使用影像组学方法,可通过深度挖掘CT等图像中包含的定量参数来综合评价肿瘤表现、性质等^[10-12],有利于对肿瘤进行量化的分析和诊断。

肿瘤组织与正常组织最主要的差别之一是新生

血管较多,并且这些新生血管成熟度低、结构简单^[17-18],易被肿瘤细胞侵犯,是肿瘤转移的天然通道^[19]。新生血管主要分布于肿瘤边缘及周围组织中,肿瘤内部血管分布较少^[17],使得肿瘤组织血液循环能力不足,在使用静脉注射增强剂进行的CT增强扫描中会表现为不同于正常组织的强化状态,造影剂在肿瘤血管中快速充盈,然后浓度下降、逐渐退出。研究发现灰度强度统计图像中四分位差变化与这一现象表

表1 3期CT图像比较中GTV与翼外肌共有的满足AUC \geq 0.9的差异特征
Tab.1 Common features with an AUC \geq 0.9 in GTV and pterygoid muscle at 3 phases

特征组合	特征	平扫			动脉期			静脉期		
		AUC值	敏感度	特异性	AUC值	敏感度	特异性	AUC值	敏感度	特异性
灰度共生矩阵	AutoCorrelation	0.989	1.000	0.902	0.984	0.927	0.927	0.971	1.000	0.927
	SumAverage	0.989	1.000	0.902	0.984	0.927	0.927	0.961	1.000	0.902
	SumVariance	0.982	1.000	0.878	0.978	0.927	0.927	0.966	1.000	0.951
灰度强度	Energy	0.988	0.927	0.976	0.993	0.976	0.951	0.993	1.000	0.927
	EnergyNorm	0.986	1.000	0.878	0.989	1.000	0.878	0.993	1.000	0.951
	GlobalMax	0.983	0.927	0.927	0.985	0.927	0.976	0.971	0.927	0.951
	GlobalMean	0.986	1.000	0.878	0.989	1.000	0.878	0.993	1.000	0.927
	GlobalMedian	0.985	1.000	0.878	0.989	1.000	0.878	0.993	1.000	0.927
	RootMeanSquare	0.986	1.000	0.878	0.989	1.000	0.878	0.993	1.000	0.927
	Skewness	0.936	0.878	0.976	0.948	0.902	0.878	0.951	0.902	0.902

现规律一致,如图2所示GTV在动脉期灰度值较高的部分增加幅度较大,而静脉期图像中灰度值最大的0.975区域与最小的0.025区域迅速减少,处于中间部分的灰度值相比动脉期更多。同时肿瘤组织这种特殊的血管构成和分布也容易造成乏氧和中央坏死^[20],乏氧的微环境下肿瘤细胞对放射治疗不敏感^[21],不论这种乏氧是个体因素还是治疗过程中发生的变化,都会影响放射治疗效果^[22-23]。

肿瘤组织与翼外肌在细胞种类和构成方面的差异也会造成微观特征表现的不同。肿瘤组织中存在间质细胞和独特的淋巴类细胞,肿瘤组织中的淋巴细胞增多是一种正常的免疫反应,但也增加了淋巴结转移的可能性^[24]。平扫时GTV与翼外肌间差异有统计学意义的特征主要集中在灰度共生矩阵,由于平扫时没有增强剂的干扰,肿瘤与肌肉组织在图像中像素及其空间位置信息保留更多,获得的灰度共生矩阵特征更多。动脉期与静脉期由于增强剂的存在掩盖了部分参数,但是肌肉组织仍存在较多不受增强剂干扰稳定存在的特征,这些灰度共生矩阵特征可作为通过影像组学量化肌肉位置和范围的依据。GTV与翼外肌在3个时相的比较中共有的10组特征可稳定鉴别二者间差异,在各时相与二者各自的相关性均具有较高的准确度。不论增强与否,肿瘤与正常组织间都有部分具有统计学意义的特征保持稳定。这些稳定的特征可以排除增强剂造成的干扰,降低由于不同时相图像采集时患者呼吸和运动造成图像上细微的差别所带来的影响。

为排除病理学分型可能造成的影响,本研究全

部选用未分化型鼻咽癌,导致获得完整的、标准的3期CT图像的未分化型鼻咽癌病例数较少,这些不足会对结果的可靠性造成一定影响。如能通过多中心合作或可能的前瞻性研究获得较多规范化的、资料完整的病例或可对结果有进一步的提升。

CT影像组学特征可客观反映鼻咽癌肿瘤异质性的动态变化,量化肿瘤与正常组织的差异,可用于鉴别肿瘤组织,排除增强剂对各期CT图像的影响,降低勾画误差。如能对CBCT等获取的多次图像提取特征进行检验,或可为持续的疗程追踪提供一定的参考。

【参考文献】

- [1] MOHAMMED M A, GHANI M K, HAMED R I, et al. Review on nasopharyngeal carcinoma: concepts, methods of analysis, segmentation, classification, prediction and impact: a review of the research literature[J]. J Comput Sci, 2017, 21: 283-298.
- [2] PETERSSON F. Nasopharyngeal carcinoma: a review[J]. Semin Diagn Pathol, 2015, 32(1): 54-74.
- [3] HAN F, ZHAO C, HUANG S M, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012, 24(8): 569-576.
- [4] HABERERGUILLERM S, TOUBOUL E, HUGUET F. Intensity modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2015, 132(3): 142-146.
- [5] WU L R, LIU Y T, JIANG N, et al. Ten-year survival outcomes for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy: an analysis of 614 patients from a single center[J]. Oral Oncol, 2017, 69: 26-32.
- [6] KAM M K, WONG F C, KWONG D L, et al. Current controversies in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC)[J]. Oral Oncol, 2014, 50(10): 907-912.

- [7] 潘建基. 鼻咽癌规范化治疗—鼻咽癌诊疗指南解读[C]. 第六届全国放射肿瘤学学术年会, 2009: 25-28.
PAN J J. Standardized treatment of nasopharyngeal carcinoma: interpretation of indications for diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma[C]. Sixth Annual Conference of Radiation Oncology, 2009: 25-28.
- [8] PAREKH V, JACOBS M A. Radiomics: a new application from established techniques[J]. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*, 2016, 1(2): 207-226.
- [9] LARUE R T, DEFRAENE G, DE RUYSSCHER D, et al. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures[J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1070): 20160665.
- [10] GILLIES R J, KINAHAN P E, HIRCAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [11] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [12] SCHECKENBACH K, COLTER L, WAGENMANN M. Radiomics in head and neck cancer: extracting valuable information from data beyond recognition[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2017, 79(1-2): 65-71.
- [13] LEIJENAAR R T, CARVALHO S, HOEBERS F J, et al. External validation of a prognostic CT-based radiomic signature in oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(9): 1423-1429.
- [14] PARMAR C, LEIJENAAR R T, GROSSMANN P, et al. Radiomic feature clusters and prognostic signatures specific for lung and head & neck cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11044-11054.
- [15] ZHANG S, ZHANG B, TIAN J, et al. Radiomics features of multiparametric MRI as novel prognostic factors in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4259-4269.
- [16] ZHANG L, FRIED D V, FAVE X J, et al. IBEX: an open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics[J]. *Med Phys*, 2015, 42(3): 1341-1353.
- [17] CARMELIET P, JAIN R K. Angiogenesis in cancer and other diseases[J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 249-257.
- [18] BAO L, TANG M, ZHANG Q, et al. Elevated expression of CD93 promotes angiogenesis and tumor growth in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476(4): 467-474.
- [19] MARTINEZ L M, LABOVSKY V, CALCAGNO MDE L, et al. Comparative prognostic relevance of breast intra-tumoral microvessel density evaluated by CD105 and CD146: a pilot study of 42 cases[J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(4): 350-355.
- [20] OU X, CHENG J, ZHANG Y, et al. Preliminary results of 18F-FMISO PET in evaluating tumor hypoxia and predicting response to chemoradiation therapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(3): 486-486.
- [21] ZHANG G, WANG W, YAO C, et al. Salinomycin overcomes radioresistance in nasopharyngeal carcinoma cells by inhibiting Nrf2 level and promoting ROS generation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 147-154.
- [22] WIGERUP C, PÅHLMAN S, BEXELL D. Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 164: 152-169.
- [23] SKVORTSOV S, JIMENEZ C R, KNOL J C, et al. Radioresistant head and neck squamous cell carcinoma cells: intracellular signaling, putative biomarkers for tumor recurrences and possible therapeutic targets[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(1): 177-182.
- [24] DE WEVER O, VAN BOCKSTAL M, MAREEL M, et al. Carcinoma-associated fibroblasts provide operational flexibility in metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 25(2): 33-46.

(编辑:薛泽玲)