

# 基于影像组学的头颈部鳞状细胞癌研究进展\*

董研博<sup>1</sup> 张奥博<sup>1</sup> 张金刚<sup>2</sup> 刘良发<sup>1</sup>

[关键词] 影像组学;头颈部肿瘤;癌,鳞状细胞;成像;预测模型

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.02.021

[中图分类号] R739.91 [文献标志码] A

## Advances in head and neck squamous cell cancer research based on radiomics

**Summary** Radiomics refers to extract advanced quantitative features in radiological images in a high-throughput way, to invert the features into extensible data with the help of mathematical algorithms, and to establish descriptive and predictive models of tumors. It has important value in the diagnosis, treatment and prognosis of tumors. As an entirely new field, radiomics becomes the research hotspot of clinical medicine and biomedical engineering because of its objective, holistic, non-invasive characteristics. Head and neck squamous cell cancer is one of the common malignant tumors. Radiomics is gradually applied to the study of head and neck squamous cell cancer. This article reviews the research progress of radiomics and its application in head and neck cancer.

**Key words** radiomics; head and neck neoplasms; carcinoma, squamous cell; imaging; predictive model

头颈部鳞状细胞癌是世界上第六大常见恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。尽管近年来头颈部鳞状细胞癌的手术治疗、放疗及化疗等方面取得了很大进展,但该疾病的5年生存率仍很低;而且不同的发病部位5年生存率差异较大,为25%(下咽癌)~60%(喉癌)<sup>[2-3]</sup>。超过50%的患者在就诊时已处于疾病晚期<sup>[3]</sup>,此时病变累及广泛,只能选择根治性手术、同步放化疗,以及诱导化疗联合手术治疗等综合治疗手段。由于其部位和功能的特殊性,根治性切除手术亦或综合治疗可能导致头颈部功能的损害甚至丧失,如面容损毁,语言、呼吸以及咀嚼、吞咽功能障碍等,严重影响患者的生存质量<sup>[4]</sup>。诱导化疗、放疗及免疫治疗等多种治疗手段联合手术治疗有望达到保留器官的目的,提高患者的生活质量<sup>[5]</sup>,并可以减少远处转移的风险,延长患者的整体生存期<sup>[6]</sup>。但是,由于肿瘤异质性的存在,上述治疗方法疗效差异大且不稳定。临床实践中还缺乏一种识别肿瘤异质性的手段。影像组学(radiomics)可以从医学影像中高容量地提取量化特征来量化肿瘤表型特征,从而在肿瘤诊疗以及预后分析等方面表现出巨大优势,成为临床医学和生物医学工程的研究热点,通过对影像特征的量化分析来构建描述肿瘤预测模型,从而对肿瘤等疾病进行诊断,已逐步应用于头颈部鳞状细胞癌的研究。

### 1 影像组学简介

2012年,Lambin等<sup>[7]</sup>发表了“影像组学:用高

级的特征分析技术从医学影像中提取更多的信息”一文,初次应用了影像组学这一概念。文题即简明地介绍了影像组学的定义:从医学影像学图像中高容量地提取定量特征,为临床诊疗服务。这些特征数量庞大、精细度高,所以需借助计算机的辅助。影像组学是计算机辅助诊断系统(computer-aided diagnosis and detection systems, CAD)的进化。CAD系统在疾病的检测和诊断中往往仅能解决单一的问题,而影像组学可以从CT、MRI、PET等断层图像中提取大量的定量数据,能反映从诊断到预后的一系列问题。另外,医学影像技术的发展促成了影像组学的实现,包括成像设施、软件和成像步骤的优化,使我们可以获得更清晰、更详尽、更丰富的图片,以供定量分析使用。

应用影像组学挖掘隐藏信息的标准工作流程包括以下步骤:①获取高质量、标准化的影像学图片,并识别感兴趣区域(region of interest, ROI),在肿瘤学中,ROI一般是指肿瘤或转移灶的部位;②ROI的分割,包括手动、半自动和自动分割的方法;③提取影像学特征,包括肿瘤形状、密度、质地和小波(wavelet);④将获取的影像学数据与患者的临床数据和基因表达数据共同处理和分析,建立联系,挖掘隐藏信息,此过程需借助于机器学习等算法,形成影像学特征数据库;⑤验证及完善数据库,即可用于临床信息分析。

影像组学概念的前提是肿瘤的基因组、蛋白组和表型特点能够体现在影像学图像中<sup>[7]</sup>。很多研究已经证明,基因、细胞和表型特点能够展现出典型的影像学特征,并被影像组学分析识别<sup>[8]</sup>。将影像组学与基因组学联系起来,即为影像基因组学。目前影像基因组学已在脑胶质瘤<sup>[9-11]</sup>、肾细胞

\*基金项目:中国科学院科研仪器专项“智能微相机阵列内窥镜成像系统研制”项目资助(No: YJKYYQ20180039)

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京友谊医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100050)

<sup>2</sup>中国科学院大学

通信作者:刘良发,E-mail:liuliangfa301@163.com

癌<sup>[12]</sup>、肝癌<sup>[13]</sup>等多种实体肿瘤中进行了探索性研究,其中以胶质瘤研究较为前沿。早在 2008 年,Diehn 等<sup>[10]</sup>将脑胶质瘤的神经影像学与 DNA 芯片数据相结合,发现影像中肿瘤对比度增强和占位效应与增殖和乏氧相关基因的改变有关,有助于通过非侵袭性的方式获取肿瘤内的基因信息。影像学生物标记物还能反映单个肿瘤相关基因的突变状态。张劲松等<sup>[11]</sup>研究发现当胶质瘤患者异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)基因发生突变时,影像学上会表现出单侧的肿瘤生长、信号均匀、边界清晰和强化相对较弱等特征。Andronesi 等<sup>[9]</sup>利用二维相关磁共振波谱成像,能准确区分 IDH 突变型与野生型的肿瘤。这些研究都为影像基因组学提供了坚实的理论基础。今后有望单纯借助于无创的影像组学方法在基因、细胞和代谢的不同水平识别组织特异性。

## 2 影像组学在头颈部鳞状细胞癌中的应用

### 2.1 影像基因组学

目前,有关头颈癌的影像基因组学的研究不多,仅限于将影像组学与两个关键的头颈鳞状细胞癌标记物相联系,即人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)和 TP53 突变状态。Zhu 等<sup>[14]</sup>回顾了 TCGA 数据库和癌症影像图谱(TCIA)数据库中相匹配的 126 例头颈鳞状细胞癌患者资料,用线性回归和基因富集分析识别二者相关性,并用随机森林算法基于影像学特征预测 HPV 和 TP53 状态,预测结果曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.71 和 0.641。揭示了影像基因组学在头颈癌中的广阔应用前景。

此外,也有很多研究用纹理分析识别 HPV 感染情况。Buch 等<sup>[15]</sup>分析了 40 例口咽癌患者的增强 CT 图像,结合他们的 HPV 感染情况,发现 3 个纹理特征指标在评估 HPV 状态方面有统计学意义。Fujita 等<sup>[16]</sup>分析了 46 例非口咽癌患者的增强 CT 图像,经错误发现率校正后,发现了不同于前者的 3 个纹理特征指标,证实了即使在非口咽癌患者中也存在 HPV 状态相关的形态学特征差异。除增强 CT 外,Valieres 等<sup>[17]</sup>尝试应用 FDG-PET 识别 HPV 状态,分析了 67 例已知 HPV 状态的头颈鳞状细胞癌患者,用逻辑回归和支持向量机(support vector machine)建立了多变量模型,发现了 5 个可用于识别 HPV 状态的影像学特征。

除识别是否存在 HPV 感染之外,纹理分析还可用于预测 TP53 基因的突变状态。Dang 等<sup>[18]</sup>发现, MRI 纹理分析用于识别口咽鳞状细胞癌患者 p53 基因是否突变,诊断准确率高达 81.3% ( $P < 0.05$ )。他们发现的 7 个纹理特征均来自于增强 T1WI、T2WI 和表观扩散系数图的变量,可能因为 TP53 突变导致血管分布差异,进而影响预后。

### 2.2 发现淋巴结转移

是否存在淋巴结转移和淋巴结包膜外侵犯(extra nodal extension, ENE),对肿瘤治疗决策起重要作用。然而, ENE 的影像识别效果尚不满意。Kann 等<sup>[19]</sup>针对来自 11 个中心 270 例患者的 CT 图像,建立了一个卷积神经网络(convolutional neural network, CNN),共对 2875 个淋巴结进行了影像学识别和组织学诊断。对 124 个样本进行交叉验证后,在 131 个样本上进行了测试。为了避免过度拟合,使用随机旋转和随机翻转的方式进行数据增强。在独立测试集中, DualNet 神经网络显示 ENE 状态的 AUC 为 0.91(95%CI: 0.85~0.97), 阴性预测值(NPV)为 0.95;淋巴结转移的 AUC 为 0.91, NPV 为 0.82。CNN 可直接在图像上使用,无需事先提取特征,摆脱了影像组学特征和图像预处理的可变性,有利于早期发现淋巴结转移和 ENE。Chen 等<sup>[20]</sup>结合影像组学和深度学习的优势,利用三维 CNN 识别组织空间毗邻信息,建立了一个预测淋巴结转移的混合预测模型。将其用于区分 PET 和 CT 图像中正常、可疑转移和明确转移的受累淋巴结,准确率可达到 88%,提高了淋巴结转移的自动识别效率。相应的,针对原发灶和转移淋巴结的影像学分析也能预测肿瘤的局部控制率<sup>[21]</sup>。

### 2.3 预测预后及疗效

影像组学还可用于预后预测, Aerts 等<sup>[22]</sup>从 1019 例肺癌或头颈癌患者的治疗前 CT 数据库中提取出 440 个特征,并进行了影像学分析。这些特征从四个方面描述肿瘤表型:肿瘤图像强度、形状、纹理和小波分解。并从每一个特征组中识别出最突出的影像学特征:统计能量、形状紧度、灰度不均匀性和小波灰度不均匀性。在肺癌和头颈癌患者的独立数据集中,发现许多特征与肿瘤预后相关。其中,非小细胞肺癌患者数据集的一个影像学特点也出现在头颈癌验证数据集中。他们还指出,这些特征的预后意义可以捕捉潜在的肿瘤内异质性,并与基因表达模式相关。在随后的一项研究<sup>[23]</sup>中,上述影像学特点又在 542 例口咽鳞状细胞癌患者中进行了验证,结果较为一致,显示出良好的模型拟合度和区分度(Harrell's c 指数 0.628,  $P = 2.72e-9$ )。Zhang 等<sup>[24]</sup>分析了 72 例接受诱导化疗的头颈鳞状细胞癌患者纹理和直方图特征的预测价值,在包含临床和影像变量的多变量 Cox 回归分析中,他们发现除了肿瘤体积和淋巴结分期等已知预后因素外,质量熵[每增加 0.5 个单位,危险比(HR)=2.10,  $P = 0.36$ ]和直方图偏斜度(每增加 1.0 个单位, HR=3.67,  $P = 0.009$ )是总生存率的独立预后因子。Diamant 等<sup>[25]</sup>将深度学习和 CNN 应用于头颈癌患者发生远处转移的预测中,显著提

高了预测准确度,AUC高达0.88。Zhai等<sup>[26]</sup>研究表明,基于CT的影像特征在预测头颈鳞状细胞癌预后方面,与单纯临床数据(如患者一般情况、肿瘤临床分期)相比,预测效果相似甚至更有优势。Lv等<sup>[27]</sup>也认为,综合了多水平、多形式的融合影像组学模型,与单一形式模型相比可以获得更多有价值的个性化信息,能显著提高预后预测准确性。

影像组学可以挖掘出更多有价值的图像特征信息,有助于临床医师为患者制定治疗方案并预测疗效。Ulrich等<sup>[28]</sup>对大量数据进行分析后,发现了9个PET成像特征与接受放化疗的头颈鳞状细胞癌患者的预后相关,并得出如下结论患者的原发灶小、同质性明显,放化疗获益更大。Ou等<sup>[29]</sup>回顾性分析了120例经放化疗或单纯放疗的局部晚期头颈鳞状细胞癌患者,纳入了544个基于CT的影像组学特征,经多因素分析后发现24个特征与总生存率( $HR=0.3, P=0.02$ )和无病生存率( $HR=0.3, P=0.01$ )明显相关;再将患者按这24个特征进行打分并分组,发现高分组接受放化疗的治疗获益明显高于低分组。表明影像组学特征可用于疗效预测及治疗方案疗效评估。

#### 2.4 治疗并发症的识别和预测

放疗的并发症严重影响生活质量。Thor等<sup>[30]</sup>用头面部MRI的T1增强相识别放疗诱导的张口受限症状,分别纳入了10例患有张口受限和10例相同年龄、性别、肿瘤部位及分期的无张口受限患者,以咬肌、翼内肌翼外肌、颞肌作为ROI进行特征提取,经单因素回归分析计算后发现了与该症状有关的影像学特征,可进一步应用于张口受限病因的研究。Sheikh等<sup>[31]</sup>回顾性分析了266例经放射治疗的头颈肿瘤患者,分别收集了患者治疗前腮腺颌下腺的CT和MRI图像及放疗结束后3个月的口干症程度资料,以腮腺、颌下腺和原发肿瘤作为ROI进行特征提取,通过Spearman相关系数建立联系,用套索回归分析计算后,得到了最后的预测模型,预测AUC可达0.79。综上,影像组学可用于识别和预测放疗后并发症,有望减少并发症的产生,提高患者生活质量,有助于实现个体化治疗。

#### 3 不足与展望

影像组学是一门新兴的研究领域,在临床应用中仍存在许多不足之处,这些问题不仅局限于头颈鳞状细胞癌领域,还存在于其他疾病领域中。①头颈肿瘤图像主要是通过CT、MRI、PET等影像设备获取,然而不同机构的扫描设备以及扫描参数不同,在图像的获取和重建协议上存在很大差异,没有统一的标准,导致很多研究成果重复性不佳;②影像组学的实现不仅有赖于大量高质量图片数据,而且还要求准确的图像分割,自动和半自动的图像

分割质量不如人工分割,尤其是解剖复杂的头颈部,人工分割增加了工作量;③影像组学属于交叉领域,在数据分析和处理上需要工科研究者完成,因此需要建立多学科合作,共同决策分析方法。近年来,大量研究已证实影像组学在一定程度上实现了对肿瘤的诊断治疗以及预后方面的价值,有助于癌症患者的精准化和个性化治疗。影像组学正逐步应用到头颈肿瘤的研究中,随着影像数据的进一步积累与标准化,以及多专业的联合发展,影像组学将在头颈鳞状细胞癌领域发挥越来越重要的作用。

#### 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30.
- [2] 乐慧君,陈思宇,李芸,等. 喉癌诊疗策略及进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(11):1017-1021.
- [3] Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000 s: The EURO CARE-5 population-based study [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(15):2130-2143.
- [4] Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(11):1143-1169.
- [5] Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, et al. An update on larynx cancer [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1):31-50.
- [6] Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9):2206-2212.
- [7] 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.
- [8] Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics [J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(13):R150-166.
- [9] Andronesi OC, Kim GS, Gerstner E, et al. Detection of 2-hydroxyglutarate in IDH-mutated glioma patients by in vivo spectral-editing and 2D correlation magnetic resonance spectroscopy [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(116):116ra4.
- [10] Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(13):5213-5218.
- [11] 张劲松,尚磊,叶菁,等. 幕上 IDH 突变型低级别胶质瘤 MRI 特征与病理相关研究 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2016, 15(2):140-143.

- [12] Ghosh P, Tamboli P, Vikram R, et al. Imaging-genomic pipeline for identifying gene mutations using three-dimensional intra-tumor heterogeneity features [J]. *J Med Imaging(Bellingham)*, 2015, 2(4):041009.
- [13] Pinker K, Shitano F, Sala E, et al. Background, current role, and potential applications of radiogenomics [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 47(3):604-620.
- [14] Zhu Y, Mohamed A, Lai SY, et al. Imaging-Genomic Study of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Associations Between Radiomic Phenotypes and Genomic Mechanisms via Integration of The Cancer Genome Atlas and The Cancer Imaging Archive [J]. *JCO Clin Cancer Inform*, 2019, 3:1-9.
- [15] Buch K, Fujita A, Li B, et al. Using Texture Analysis to Determine Human Papillomavirus Status of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas on CT [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(7):1343-1348.
- [16] Fujita A, Buch K, Li B, et al. Difference Between HPV-Positive and HPV-Negative Non-Oropharyngeal Head and Neck Cancer: Texture Analysis Features on CT [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2016, 40(1):43-47.
- [17] Vallieres M, Kumar A, Sultanem K, et al. FDG-PET Image-Derived Features Can Determine HPV Status in Head-and-Neck Cancer [J]. *Int J Radiation Oncol Biol Physics*, 2013, Suppl:S467.
- [18] Dang M, Lysack JT, Wu T, et al. MRI texture analysis predicts p53 status in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(1):166-170.
- [19] Kann BH, Aneja S, Loganadane GV, et al. Pretreatment Identification of Head and Neck Cancer Nodal Metastasis and Extranodal Extension Using Deep Learning Neural Networks [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):14036.
- [20] Chen L, Zhou Z, Sher D, et al. Combining many-objective radiomics and 3D convolutional neural network through evidential reasoning to predict lymph node metastasis in head and neck cancer [J]. *Phys Med Biol*, 2019, 64(7):075011.
- [21] Bogowicz M, Tanadini-Lang S, Guckenberger M, et al. Combined CT radiomics of primary tumor and metastatic lymph nodes improves prediction of loco-regional control in head and neck cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):15198.
- [22] 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.
- [23] Leijenaar RT, Carvalho S, Hoebbers FJ, et al. External validation of a prognostic CT-based radiomic signature in oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(9):1423-1429.
- [24] Zhang H, Graham CM, Elci O, et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: CT texture and histogram analysis allow independent prediction of overall survival in patients treated with induction chemotherapy [J]. *Radiology*, 2013, 269(3):801-809.
- [25] Diamant A, Chatterjee A, Vallières M, et al. Deep learning in head & neck cancer outcome prediction [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2764.
- [26] Zhai TT, Langendijk JA, van Dijk LV, et al. The prognostic value of CT-based image-biomarkers for head and neck cancer patients treated with definitive (chemo-)radiation [J]. *Oral Oncol*, 2019, 95:178-186.
- [27] Lv W, Ashrafinia S, Ma J, et al. Multi-Level Multi-Modality Fusion Radiomics: Application to PET and CT Imaging for Prognostication of Head and Neck Cancer [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2020, 24(8):2268-2277.
- [28] Ulrich EJ, Menda Y, Boles Ponto LL, et al. FLT PET Radiomics for Response Prediction to Chemoradiation Therapy in Head and Neck Squamous Cell Cancer [J]. *Tomography*, 2019, 5(1):161-169.
- [29] Ou D, Blanchard P, Rosellini S, et al. Predictive and prognostic value of CT based radiomics signature in locally advanced head and neck cancers patients treated with concurrent chemoradiotherapy or bioradiotherapy and its added value to Human Papillomavirus status [J]. *Oral Oncol*, 2017, 71:150-155.
- [30] Thor M, Tyagi N, Hatzoglou V, et al. A Magnetic Resonance Imaging-based approach to quantify radiation-induced normal tissue injuries applied to trismus in head and neck cancer [J]. *Phys Imaging Radiat Oncol*, 2017, 1:34-40.
- [31] Sheikh K, Lee SH, Cheng Z, et al. Predicting acute radiation induced xerostomia in head and neck Cancer using MR and CT Radiomics of parotid and submandibular glands [J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1):131.

(收稿日期:2020-01-28)