

PET 代谢影像组学研究进展与挑战

程木华



通讯作者简介:程木华, 医学博士, 教授、主任医师, 博士生导师。现任中山大学附属第三医院核医学科主任, 中山大学附属第三医院核医学教研室主任。中国医师协会核医学医师分会科普与信息化工作委员会副主任委员, 中国医师协会核医学医师分会委员, 中华医学会核医学分会治疗学组委员, 中国医学影像技术研究会核医学分会委员, 广东省中西医结合学会核医学专业委员会副主任委员, 广东省医疗行业协会医学影像管理分会副主任委员, 广东省医学会核医学分会常委, 多种国外杂志特邀审稿专家。精通 SPECT/CT、PET/CT 的各种疾病影像诊断及疑难杂症的影像分析; 擅长甲状腺系列疾病诊治, 尤其在甲状腺疾病的鉴别诊断, 甲癌、甲亢、碘-131 治疗和皮肤血管瘤敷贴治疗等方面具有丰富临床经验。主要从事分子核医学

的基础及临床研究, 获得国家自然科学基金以及省部级科研基金等支持的多个科研项目, 获广东省医疗科技成果奖 1 项, 申请专利 2 项。近 5 年发表学术论文 60 多篇, 其中 SCI 杂志收录论文 10 多篇, 参编 6 本专著。

【摘要】 随着人工智能的迅猛发展, 影像组学得到飞速发展, 近几年 PET 代谢影像组学研究报道也逐渐增多, 在非小细胞肺癌、头颈肿瘤、食道癌、胰腺癌、子宫颈癌、淋巴瘤及肉瘤等方面应用获得可喜结果, 但也存在许多问题需要进一步研究解决。该文就 PET/CT 代谢影像组学概况、方法学研究、初步临床应用及其存在问题进行了综述, 以进一步推动 PET 代谢影像组学的研究。

【关键词】 PET/CT; 代谢; 影像组学

Research advances and challenges of PET metabolic radiomics Cheng Muhua. Department of Nuclear Medicine, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Cheng Muhua, E-mail: chengmh@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Rapid progress has been achieved in the field of radiomics along with the development of artificial intelligence. In recent years, PET metabolic radiomics has been gradually investigated. Profound advancement has been accomplished in the application of PET metabolic radiomics to the non-small cell lung cancer, head and neck cancer, esophageal cancer, pancreatic cancer, cervical cancer, lymphoma and sarcoma, etc. However, many problems remain to be resolved. In this article, the profile, methodological research, preliminary clinical application and existing problems of PET metabolic radiomics were reviewed to further promote relevant research of PET metabolic radiomics.

【Key words】 PET/CT; Metabolism; Radiomics

影像组学应用的主要目的是应用计算机学习技术建立临床模型, 辅助医师进行影像诊断及预测疾病预后^[1-2]。早在九十年代, 图像纹理分析就广泛应用 MR 和 CT 图像分析, 图像纹理分析是指通过一定的图像处理技术提取出许多肉眼观察不到的图像纹理定量或定性描述特征参数的处

理过程, 然后经过计算机对特征进行统计或建模等智能分析辅助影像分析^[3]。近几年影像组学人工智能分析发展非常迅速, 已报道部分试验软件应用于 CT 肺结节识别和诊断方面获得比较满意结果, 如某公司研发的人工智能医学影像辅助诊断系统, 通过学习 68 万张肺部 CT 影像资料, 初

步对肺结节测试, 诊断准确率高达 94% 以上^[4]。也有公司把这种 AI 自动识别技术植入 CT 等影像设备后台工作站, 通过大量影像数据的训练, 可自动识别和标识肺内病灶, 辅助影像医师日常读片工作, 提高工作效率, 减少漏诊率^[2-3]。

一、研究概况

恶性肿瘤由于肿瘤细胞异常增殖, 需要增加葡萄糖摄取和糖酵解而维持细胞能量供应, 这种比形态改变更早的代谢异常, 在糖代谢显像图像上表现为不同肿瘤细胞代谢变化的异质性, 所以, 在理论上脱氧葡萄糖(FDG)PET 代谢显像能够早期、定量反映这种代谢异质性特征^[5-6]。随着像素强度数学计算处理和分析技术, 包括图像纹理分析、因子分析、小波转换处理等方法的应用, 学者们借鉴放射影像组学分析方法, 也从 PET 代谢图像中可获得反映图像代谢异质性的定量指标^[5-7]。PET 代谢影像是基于假定细胞代谢、增殖等生物改变的基础, 能够从细胞代谢水平反应肿瘤病灶的异质性改变, 与病灶常规的标准摄取值(SUV)或体积代谢率等定量指标比较, 代谢图像纹理指标能更好地体现肿瘤的异质性特征。2009 年 EI Naga 团队首次报道对头颈肿瘤及宫颈癌 PET 图像进行纹理分析, 结果显示纹理指标能够很好地预测肿瘤的治疗效果^[6]。但是, 由于受制于当时 PET 图像的空间分辨率和信噪比的限制, 后续的代谢纹理研究报道并不多。其次, 由于 PET 图像在重建过程中一般会对图像进行平滑滤波处理, 也使得图像像素间的差异缩小而减少代谢纹理指标的差异^[1,8]。

然而, 随着 PET/CT 硬件的改善, 尤其是飞行时间技术等图像处理技术的改进, 使得 PET 显像灵敏度、空间分辨率得以提高, 可以获得更高空间分辨率 PET 代谢图像, 应用纹理分析 PET 代谢图像可获得满意的临床预测价值, 因此近几年核医学影像组学研究的报道迅速增多^[5,8]。到目前为止, 已有几百篇有关 PET 代谢影像组学的研究报道, 其中大多研究主要是应用氟-18 标记 FDG 为显像剂的糖代谢显像纹理分析, 研究主要集中在分析 PET 图像代谢分布特征, 并结合 CT 图像密度特征, 分析疾病的特征, 应用于识别和鉴别疾病、评估疾病治疗效果、预测疾病预后等方面^[1,9-10]。代谢图像数据的提取和方法学研究、代谢图像纹理分析与常规

定量指标 SUV 比较分析的报道较多, 在诊断、疗效评价和预后判断的应用价值分析报道相对较少。

二、图像分析方法

影像组学图像分析方法主要有两大类^[5,9]。一类是人工或半自动对图像特征及纹理数据提取, 然后进行数据建模分析及应用。另一类主要是利用计算机算法自动识别病灶, 应用图像神经网络智能分析和判断病灶性质, 该类方法的成功应用是对 CT 肺部结节的自动提取和判断分析。然而核医学代谢图像的边界识别没有 CT 等解剖影像显示的病灶边界清晰, 不管是采取阈值法还是复杂边界算法, PET 显示的肿瘤代谢边界与实际肿瘤边界总是存在差别, 使得代谢体积与解剖体积的相关性变异较大, 导致纹理指标中的许多体积相关指标存在一定波动, 在许多纹理分析建模过程中导致这类与形态相关指标大量被剔除。

近期 Hsu 等^[11]应用 SUV 阈值法对淋巴瘤患者, 成功对高摄取淋巴结以及高摄取脑、心、肾、膀胱等器官实现自动提取分割。但这仅仅是初步研究, 还存在许多问题需要解决, 由于 PET 图像边界的不确定性和算法复杂性, 仍在不断摸索研究中, 目前没有自动提取 PET 图像病灶的成熟算法及临床应用软件。这些研究报道中 PET 影像组学图像分析的研究大多是用第一类人工或半自动的影像组学图像智能分析方法。通过手工勾画病灶 ROI 进行图像分割, 然后借用放射结构图像的纹理分析算法及其相关软件, 提取病灶 PET 图像的各种纹理指标, 进行建模分析^[5,9,12]。

在纹理分析方法学的改进方面的研究, 初期是直接 PET 图像转换为灰度图像直接应用放射影像组学纹理分析方法处理, 后来学者们发现 PET 图像灰度值受到显像剂剂量的影响较大, 需要通过给药剂量校正, 即应用 PET 代谢图像的标准摄取值对像素值进行校正可降低其影响^[5,13-14]。研究报道显示这种校正后的代谢图像纹理特征提取的重复性可获得满意结果^[14]。但是, 由于 PET 代谢空间分辨率的限制, 同时不同设备间的分辨率存在差异, 甚至不同设备的采集矩阵大小也存在差异, 这些因素都导致病灶体积-纹理相关指标在多中心研究提供的资料可能出现不一致。

其次, PET 图像重建方法的不一致也可导致

图像纹理指标的变异。PET 代谢图像需要进行诸多因素的归一化计算处理才可能获得相当稳定的纹理指标。由于 PET 图像纹理分析前, 需要经过复杂的预处理, 包括数据的转换, 如果许多因素没有归一化预处理, 可导致许多有价值的纹理指标在建模数学分析中被剔除, 使得建模的结果出现差异, 甚至有相反结果的报道。所以, PET 图像纹理分析的方法学的统一非常重要^[1,8]。

目前可查询到许多 PET 图像纹理分析的方法学及其重复性研究的报道, 实际上这些研究有相当一部分所应用纹理分析方法及软件不同, 研究结果显示较多的纹理指标的重复性并不是很理想, 由于许多纹理指标受到图像的切割方法、重建前平滑处理、部分体积效应等诸多因素变化而发生改变。有学者对比分析呼吸运动对肺部病灶 PET 图像纹理分析的影响, 发现非呼吸门控 PET 显像对肺病灶代谢图像纹理特征影响较大, 尤其是对肺下叶病灶影响更大^[9-10]。各种干扰因素不仅影响图像纹理特征计算结果, 也影响病灶体积校正对纹理结果的影响。因为在纹理分析过程中, 许多纹理指标的计算与病灶的绝对体积及病灶内像素数量有关, 例如, 两个不同大小矩阵的纹理指标熵是不同的, 大矩阵病灶内涉及计算的像素更多, 可获得更多异质性指标^[15]。病灶越小, 提取有价值的像素之间差异(异质性)的指标越少。如果病灶体积太小, PET 图像的异质性指标出现变异增大, 所以 PET 图像纹理分析中的病灶大小具有一定要求, 各种报道对病灶体积要求结果不一致, 可能由于不同 PET 设备的分辨率不同所致差异。

在纹理分析过程中, 图像像素矩阵内灰度差异相关指标受病灶边界及体积影响相对较小, 而受体积相关指标影响较大^[1,10]。由于 PET 纹理分析受干扰因素较多, 目前 PET 影像组学仍处于探索性研究阶段, 未来需要进一步对 PET 纹理分析方法进行规范化和标准化, 这样获得的数据及分析结果才有可比性, 建立的数学模型才可获得满意的临床价值^[1,9]。

三、数学建模方法

对图像纹理提取的数据, 进行影像数据库建设, 根据设计目标和已知数据对应组别进行分类分组, 并且不断补充数据, 使之达到一定规模后对数据进行分析, 确定数据建模方案后, 应

用数据库中 80% 数据进行数据建模运算, 建立图像纹理数据的数学模型。建模后应用数据库中另外 20% 数据对数学模型进行验证。如果验证结果不满意(验证准确率低于 80%)则需调整模型方案, 或者补充数据, 直到基本满意为止。

数据建模方法具有很多, 常见的有线性回归法、LASSO 回归方法、决策树、支持向量、神经网络运算等^[4,7,13]。目前可供研究的软件包主要是 Glmnet 包、adaboost 包等分类包, 也有 Matlab 版、R 语言版及 Python 版, 在上述编程语言环境调用 Glmnet 包的算法, 可完成线性回归、逻辑回归、多元回归等数学模型的建模。

目前报道的代谢图像数据分析大多数是采用 LASSO 分析建模, 对于多中心获取的大数据, 采用常规的半人工数据分析费时费力, 也容易出错, 需要对大量样本数据进行人工智能数据管理。今后应用人工智能机器学习平台对影像数据进行建模处理分析, 才能获得较可靠的预测模型应用于临床辅助诊断或预测疗效。

四、临床初步应用价值

在 PET/CT 纹理分析的应用方面, 可查询到 PET 代谢影像组学研究报道主要集中在非小细胞肺癌、头颈肿瘤、食道癌、胰腺癌、子宫颈癌、淋巴瘤及肉瘤等方面应用^[9,11,13]。近期, 也有几篇在神经变性疾病及多巴胺转运体 PET 显像的纹理分析报道。在纹理分析的代谢显像类型方面, 大多为病灶 FDG 糖代谢分析, 也有几篇应用氟-18 标记的增殖显像剂 FLT、乏氧显像剂 FMISO 与 FAZA, 以及个别神经疾病显像剂进行的 PET 显像纹理分析报道^[8,10-11]。

在纹理指标的数据分析方面, 早期是以统计学分析为主, 近期有一些学者应用神经网络或支持向量等机器学习方法进行分析, 但大多数是应用 LASSO 方法进行建模分析, 研究结果显示 PET 图像纹理分析建立的各种模型在疾病的诊断、治疗反应评估、远处转移的预测等方面具有较好价值, 但在不同癌症建立的模型差异较大, 甚至有相反结论^[1,9]。一些研究显示, 利用 PET 图像结合 CT 放射图像, 或与 MRI 图像结合进行多模态纹理指标建模分析, 结果均提示 PET/CT 代谢与结构图像纹理特征综合分析, 在疾病鉴别诊断及预后判断均优于传统的 PET 定量分析, 根据 PET 图像纹理指标建模分析, 可以区分肿

瘤不同病理类型,在肿瘤良恶性鉴别方面优于 SUV_{max} 等常规定量指标。PET 代谢图像纹理分析在治疗效果评价及预后评价方面,多项研究显示纹理指标在预测肿瘤的治疗效果、生存期方面具有更好价值,也明显优于常规 PET 图像定量指标的预测价值^[7,10-11,15]。此外,有些学者联合 PET 影像纹理与基因学检测数据建立预测数学模型,可以更准确地预测肿瘤的治疗效果及复发风险^[10,15]。

虽然大量研究报道显示出较好的预测结果,但是必须提醒的是,这些小样本建立的纹理定量分析模型并不能应用于其他设备的同类显像图像或实际临床工作中的辅助预测。这是由于影像组学的模型建立均需要大量样本进行训练才可获得相当稳定的数学模型,与放射影像组学研究比较,核医学影像组学的研究大多病例数有限,早期核医学影像组学研究的病例数大多为 20~70 例的小样本,集中在影像组学方法学的研究。

近期有一些 80~200 例的病例研究报道,例如 100 例左右的食道癌、鼻咽癌、胰腺癌等 PET 纹理研究,200 例左右的非小细胞肺癌的纹理分析等报道,仍没有检索到大样本的 PET 影像组学研究报道^[1,9]。由于小样本差异及体积阈值等分析条件不一致,有些纹理分析报道结果出现了矛盾的结果,例如近期一项 171 例乳腺癌 PET 纹理分析结果,就与先前一项小样本乳腺癌 PET 纹理研究的结果出现矛盾^[15]。目前各种通过 LASSO 方法建立的模型虽然报道结论具有显著价值,但由于样本量不大,这些模型仍不足以精确到适应于临床实际应用。核医学影像组学研究今后需要建立核医学影像 DICOM 数据,通过多中心研究,获取足够纹理分析的样本,进行数据的归一化处理后再对大样本数据建模分析^[1,16]。

五、PET 影像组学的挑战

PET 影像组学分析相对于放射影像组学发展滞后较多,其发展受限的可能原因包括如下情况^[1,8,13]。

(1) 肿瘤的病理生理代谢变化与肿瘤糖代谢异质性特征的关联性及其规律还不十分清楚,不同肿瘤的代谢异质性变化与肿瘤预后的关系也可能不一致,使得代谢纹理指标预测肿瘤的治疗效果及预后的结果存在差异。

(2) 与 CT 或 MRI 图像比较, PET 图像的空

间分辨率相对低一些,那些 PET 不能够分辨的小肿瘤,就无法获取病灶代谢图像的异质性差异。

(3) 目前关于 PET 显像在肿瘤病灶的纹理分析,大多是局限于肿瘤原发灶的局部分析,但是, PET 显像是全身性显像,除外局部病灶,还有全身多处区域可能存在转移病灶需要分析,而同一肿瘤在人体不同部位病灶的异质性本身就存在差异,这样同一类肿瘤在不同人之间与在同一人不同位置的图像异质性差异,对纹理数据分析的建模可能也造成影响。

(4) 在许多 PET 纹理分析的报道中,收集的显像数量均相当有限,即使多中心研究要获得足量人工智能软件训练数据需要相当长时间。目前大多数研究报道的病例数均很少,不能满足人工智能分析的数学模型建立所需求的大样本数。

(5) PET 获得的代谢图像数据,干扰因素较多,例如不同设备灵敏度不一致使获得图像数据出现差异;不同设备的采集条件与重建方法存在差异;即使获取数据的硬件及方法相同,人体细胞的代谢水平在不同生理时期也可出现差异。

(6) PET 显像的代谢病灶的自动识别算法比 CT 影像病灶的识别更复杂,使得软件研发进度缓慢。

PET 影像组学发展需解决的主要问题包括:
①需要统一 PET 的采集条件,尤其是采集的图像矩阵大小,矩阵是图像分割计算的基本单元,不同设备采集图像矩阵不同,使不同设备显像的图像不能合并资料进行纹理分析。
②需要制定操作指南,统一 PET 图像处理标准,尤其是重建算法及重建预处理方法的标准需要统一,否则转换的图像纹理存在差异。
③代谢图像的纹理计算方法较多,需要建立可重复的统一纹理指标计算方法。
④建立多中心研究数据库,统一标准收集 PET 代谢显像的数据,同时收集大量相关临床询证数据,这样就可能获得大样本影像组学资料,才可以对 PET 代谢图像进行人工智能自动机器学习和深度分析,机器学习方法可以避免目前半人工图像纹理分析方法中勾画病灶存在的人为因素偏差,智能机器学习可获得更稳定的代谢图像异质性数据。

相信随着 PET 代谢图像病灶识别算法的完善、图像数据不断积累,将来会有更成熟的 PET 代谢影像组学人工智能分析方法及软件出炉,对

提高 PET 的诊断效率、诊断准确性及临床预测价值等方面均具有很好价值。也许在未来的 PET 临床工作中,我们就可以直接在 PET/CT 后台工作站上重建好 PET 代谢图像,调用影像组学分析软件,自动识别异常代谢病灶获取图像纹理指标,调用各种疾病的预测数学模型,预测病灶的性质及临床价值。

六、小 结

PET 在肿瘤的诊疗中发挥着重要作用,图像的定量分析,过去主要是采用一些 SUV 等半定量指标,其临床应用价值有限^[12]。近年来有关肿瘤 PET 图像纹理分析研究迅速增加,影像纹理分析可以获取人类肉眼观察不到的更细致的影像纹理异质性信息,可更准确地识别和判断病灶性质,在预后评估具有更广泛潜力。从 PET 代谢纹理分析在各种肿瘤的初步应用报道结果分析,在各种肿瘤病灶的鉴别诊断、疾病预后判断等方面,PET 图像纹理数据参数远优于过去常用的 PET 定量数据分析方法^[1,9,16]。但是大多数研究为小样本的研究结果,建立的预测模型仍不能应用于临床实际工作,PET 影像纹理分析仍存在许多干扰因素,具有许多问题需要解决,虽然从大量研究文献报道结果可以看到 PET 图像纹理分析具有许多优势,获得了预期的结果,但真正进入临床实际工作应用,仍需进一步扩大样本进行深入研究^[7,11]。

参 考 文 献

- [1] Cook GJR, Azad G, Owczarczyk K, Siddique M, Goh V. Challenges and promises of PET radiomics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. [Epub ahead of print].
- [2] 张利文,方梦捷,臧亚丽,朱永北,董迪,刘侠,田捷. 影像组学的发展与应用. *中华放射学杂志*, 2017, 51 (1): 75-77.
- [3] 苏会芳,周国锋,谢传森,蔡培强,张嵘,吴小亮,黎浩江,于行素,范卫君,樊懿,张振峰. 放射组学的兴起和研究进展. *中华医学杂志*, 2015, 95 (7): 553-556.
- [4] 谢凯,孙鸿飞,林涛,高留刚,睦建锋,倪昕晔. 影像组学中特征提取研究进展. *中国医学影像技术*, 2017, 33 (12): 1792-1796.
- [5] Rahim MK, Kim SE, So H, Kim HJ, Cheon GJ, Lee ES, Kang KW, Lee DS. Recent trends in PET image interpretations using volumetric and texture-based quantification methods in nuclear oncology. *Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 48 (1): 1-15.
- [6] El Naqa I, Grigsby P, Apte A, Kidd E, Donnelly E, Khullar D, Chaudhari S, Yang D, Schmitt M, Laforest R, Thorstad W, Deasy JO. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit*, 2009, 42 (6): 1162-1171.
- [7] Orhac F, Thézé B, Soussan M, Boisgard R, Buvat I. Multiscale texture analysis: from 18F-FDG PET images to histologic images. *J Nucl Med*, 2016, 57 (11): 1823-1828.
- [8] Hatt M, Tixier F, Visvikis D, Cheze Le Rest C. Radiomics in PET/CT: more than meets the eye? *J Nucl Med*, 2017, 58 (3): 365-366.
- [9] Sollini M, Cozzi L, Antunovic L, Chiti A, Kirienko M. PET Radiomics in NSCLC: state of the art and a proposal for harmonization of methodology. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 358.
- [10] Limkin EJ, Sun R, Dercle L, Zacharaki EI, Robert C, Reuzé S, Schernberg A, Paragios N, Deutsch E, Fertet C. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann Oncol*, 2017, 28 (6): 1191-1206.
- [11] Hsu CY, Doubrovina M, Hua CH, Mohammed O, Shulkin BL, Kaste S, Federico S, Metzger M, Krasin M, Tinkle C, Merchant TE. Radiomics features differentiate between normal and tumoral high-fdg uptake. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 3913.
- [12] Zhang L, Fried DV, Fave XJ, Hunter LA, Yang J, Court LE. I-BEX: an open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics. *Med Phys*, 2015, 42 (3): 1341-1353.
- [13] Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, Visvikis D. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44 (1): 151-165.
- [14] Leijenaar RT, Carvalho S, Velazquez ER, van Elmpt WJ, Parmar C, Hoekstra OS, Hoekstra CJ, Boellaard R, Dekker AL, Gillies RJ, Aerts HJ, Lam. Stability of FDG-PET Radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncol*, 2013, 52 (7): 1391-1397.
- [15] Ha S, Park S, Bang JI, Kim EK, Lee HY. Metabolic radiomics for pretreatment (18) F-FDG PET/CT to characterize locally advanced breast cancer: histopathologic characteristics, response to neoadjuvant chemotherapy, and prognosis. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 1556.
- [16] Kirienko M, Cozzi L, Rossi A, Voulaz E, Antunovic L, Fogliata A, Chiti A, Sollini M. Ability of FDG PET and CT radiomics features to differentiate between primary and metastatic lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. [Epub ahead of print].

(收稿日期: 2018-05-18)

(本文编辑: 杨江瑜)