

基于 CBCT 影像组学与常规 CT 影像组学分析早期肺癌 SBRT 早期反应的一致性

Consistency of CBCT and Conventional CT-based Radiomics Analysis in Evaluation of Short-Term Efficacy in Patients with Early Lung Cancer After SBRT // HOU Li-qiao, ZHOU Chao, XU Yun-yu, WANG Wei, TANG Xing-ni, MENG Yin-nan, JIA Hai-jian, YU Chang-hui, YANG Hai-hua

侯利桥¹, 周超¹, 许韵宇², 王微¹, 汤幸妮¹, 孟胤男¹, 贾海健¹, 于长辉¹, 杨海华¹

(1. 温州医科大学附属台州医院, 恩泽医学健康研究院肿瘤放疗研究所, 肿瘤细胞和分子放射生物学实验室, 浙江台州 317000; 2. 温州医科大学, 浙江温州 325000)

摘要: [目的] 评价计划 CT(pCT)和锥形束 CT(CBCT)提取的影像组学特征的一致性。[方法] 30 例早期肺癌并接受立体定向放射治疗(SBRT)的患者, 每次治疗之前都进行了 CBCT 扫描配对。平均每日肿瘤缩减率定义为终点。从 pCT、第一次 CBCT(CBCT1)、最后一次 CBCT(CBCTlast)中提取影像组学特征。基于 R 语言计算特征间相关系数及利用 LASSO 算法筛选特征。[结果] 每例患者各图像分别提取 222 个影像组学特征, 特征间相关系数大于 0.7 及 LASSO 算法筛选特征后, 对于 pCT、CBCT1 及 CBCTlast 各筛选了 5、4、5 个特征。pCT 及 CBCT1 中存在 2 个相同特征, pCT 与 CBCTlast 存在 3 个相同特征, 有 2 个特征在三种图像中都得到。[结论] 某些特征在 pCT 及 CBCT 中具有有一致性。

关键词: 肺癌; 影像组学; 立体定向体部放疗; 疗效评价

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2020)03-0250-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B017

立体定向体部放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT) 已逐渐成为早期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 标准的治疗方法。已有研究表明, SBRT 有更好的局部控制率和总体生存期, 但还有一些患者仍然发生了远处转移(13%~23%)和局部复发(local recurrence, LRR)(4%~14%)^[1-2]。因此, 需要提供一种非侵入性的方法进行早期疗效评估, 相应地改进后续治疗方案, 达到精准治疗的目的。

影像组学通过从 CT、PET、MRI 等医学图像中提取高维定量特征并与临床结果相结合进行分析^[3]。大多数研究中, 利用 CT、PET 或者 MRI 仅在基线或有限的时间点进行, 这可能会妨碍后续治疗方案

及时改进。在图像引导放射治疗(image guided radiation therapy, IGRT) 下需要通过三维锥形束 CT(three-dimensional cone-beam CT, 3D_CBCT) 图像对患者进行摆位验证, 这些图像提供了在治疗过程中肿瘤日常变化的有价值信息。因此, 基于 CBCT 图像的影像组学提供了观测肿瘤随时间变化的早期反应的可能性, 而 CBCT 图像质量受散射、剂量等成像因素的影响, 造成图像质量较差。因此基于 CBCT 图像进行影像组学分析的可行性需要进一步研究。本文旨在评价 CBCT 图像提取的特征能否对患者进行可靠的早期反应预测, 并与 CT 图像进行比较, 评价两类图像的特征是否具有有一致性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2013 年至 2018 年期间在我院进行 SBRT

基金项目: 浙江省肺癌诊治技术研究重大课题(JBZX-201801); 国家自然科学基金(NSFC81874221)

通信作者: 杨海华, 主任医师, 本科; 温州医科大学附属台州医院放疗科, 浙江省临海市西门街 150 号(317000); E-mail: yanghh@enzemed.com

收稿日期: 2019-05-29; **修回日期:** 2019-11-20

治疗的 NSCLC 患者,仅限于早期 (I~II 期)非小细胞肺癌。排除标准:(1)无复查 CT;(2)治疗结束时间与第一次复查时间间隔大于 2 个月;(3)有多次 SBRT 治疗或者多发肿瘤病变;(4)CBCT 图像丢失。本研究共纳入 30 例患者,中位年龄 66 岁(范围 50~83 岁),男女比例为 9:1, I 期 17 例, II 期 13 例,接受处方剂量 50Gy/5F 17 例,60Gy/8F 13 例,治疗开始与第一次复查 CT 间隔中位时间为 41 天 (27~57 天)。

1.2 图像获取

CT 扫描采用 GE LightSpeed RT16 CT(GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA),具体扫描参数为:扫描类型为 Helical Full,管电流 200mA,电压 120kV,重建矩阵 512×512,层厚 5mm,间距 5mm。CBCT 图像通过 Varian Trighy 加速器上进行采集。扫描参数如下:扫描类型为 Low-dose thorax,采集模式为 Half Fan,重建矩阵为 512×512,层厚 5mm,将图像与计划图像进行匹配,误差值在一定范围内采取该 CBCT 图像。

1.3 SBRT 治疗及临床终点

SBRT 治疗均采用 4D-CT 进行模拟定位,并将 CT 上传至 Eclipse 软件 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA),由科内高年资医师进行靶区勾画。对 CBCT 图像及复查 CT 勾画靶区前,需与计划 CT 图像进行配准,以便更好地确定靶区位置。靶区勾画采用 RTOG-0236 标准进行勾画,GTV 为肺窗上可见的肺部病灶,三维方向外扩 0.5 形成 PGTV。肿瘤靠近胸壁或靠近肺门,给予 PGTV60Gy/7.5Gy/8F (治疗时间 10d),其余位置给予 PGTV50Gy/10Gy/5F (治疗时间 5d)。研究终点为平均每日肿瘤缩减速率 (average daily tumor deceleration rate, TDR)。

$$TDR = \frac{\text{复查肿瘤体积} - \text{治疗前肿瘤体积}}{\text{复查与最后一次治疗时间间隔天数}}$$

其中,肿瘤体积由 Eclipse 软件 Measure Volume 功能自动获取。

1.4 影像组学特征获取及选择

利用开源软件 Imaging Biomarker Explorer (IBEX, MD Anderson, TX, USA)^[4]分别对计划 CT (pCT)、第一次摆位治疗 CBCT (CBCT1) 及最后一次治疗摆

位治疗 CBCT (CBCTlast) 的勾画靶区进行影像组学特征的提取。提取特征类型包括一阶统计特征如描述区域形状特征、区域直方图强度特征,二阶灰度统计特征如三维灰度共生矩阵、三维邻域灰度差异。进行影像组学分析前,需对提取的特征进行降维处理。该处理过程利用 R 语言 (R Language 3.5.5) 软件中的“Caret”及套索 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 算法实现。

2 结果

本研究利用相同的参数分别从 pCT、CBCT1、CBCTlast 图像中各提取了 222 个特征。排除参数间相关性较强的特征 (相关系数 > 0.7), pCT、CBCT1、CBCTlast 图像分别存在 12 个、19 个、16 个独立的影像组学特征纳入到后续的分析中。影像组学特征热图显示三类图像的组学特征与平均每日肿瘤退缩速率存在一定的相关性 (Figure 1)。

利用 LASSO 算法分别对筛选出的特征进行降维分析,根据 Cp 指数 (衡量多重共线性,其值越小越好) 分别得到 5 个 pCT、4 个 CBCT1、5 个 CBCTlast 最重要的特征参数 (Figure 2)。

对比分析三类图像处理后得到的特征发现, pCT 与 CBCT1 图像存在 2 个特征参数一致; pCT 与 CBCTlast 图像存在 3 个相同特征参数 (Table 1)。

Table 1 Feature selection result

Images	Plan CT	CBCT1	CBCT last
Feature	Inverse variance	Inverse variance	Inverse variance
	Percentile	Percentile	Percentile
	Complexity	Cluster shade	Cluster shade
	Correlation	Max3D diameter	Correlation
	Inverse diff moment norm		Information measure corr1

3 讨论

本文通过分别对 pCT、CBCT1、CBCTlast 图像进行影像组学分析,基于该三类图像分别提取出相关特征,结合平均每日肿瘤缩减速率进行分析,认为基于 CBCT 影像组学与常规 CT 影像组学分析早期肺癌患者 SBRT 治疗后早期反应具有一致性。

肿瘤异质性是恶性肿瘤的主要特征之一,生物学机制表现为蛋白表达水平的高低,病理学则体现

为肿瘤组织学结构和分化程度差异^[5]。影像组学是基于人工大数据算法将医学诊断影像进行量化,从中得到大量的特征,通过统计学分析特征与预后等临床结果的相关性。目前研究主要利用 CT、MRI、PET-CE 图像建立影像组学模型进行分析。Huynh 等^[3]分别利用了影像组学特征、常规临床指标特征及临床因素对肺癌患者的预后进行了预测,研究表明:(1)影像组学特征对于预测远处转移有较好的效果;(2)对于总体生存,影像组学可以与其他两类特征一样,能够进行良好预测;(3)基于 CT 图像的影像组学能进行良好的预后预测^[5]。Liu 等^[6]分析了基于 MRI 图像下,提取位置特征、影像组学特征,分析与脑胶质瘤相关的癫痫发生概率;Wu 等^[7]利用 PET/CT 对早期肺癌患者出现远处转移的概率进行了预测,预测模型包含了 2 个 Radiomics 特征,表示预测能力的 CI 指数为 0.71,高于常规的肿瘤体积指标(0.64)。

Fave X 等^[8]提出能否基于 CBCT 图像进行影像组学分析,最后认为基于 CT 影像获得的特征可从图像质量较差的 CBCT 图像中重建得到,但该项研究中的图像是对模体扫描获取的,个体化差异较小。van Timmeren JE 等^[9]提出基于 CBCT 图像影像组学能预测非小细胞肺癌患者生存,但由于进行 CBCT 扫描时采用了不同的层厚扫描方式,不同层厚是否会造成影像组学特征值的改变需要进一步研究。本研究通过提取了相同患者的三类图像进行分析,通过利用 pCT 与 CBCT 之间的特征对比,得出两者特征之间存在一致性。

本研究分别基于 CT 图像及 CBCT 图像进行影像组学分析,入组患者图像扫描参数均统一化,确保特征的稳定性。利用 CBCT1 及 CBCTlast 与 pCT 的结果进行对比,在 CBCT1 图像中存在 2 个特征参数与 CT 图像一致,在 CBCTlast 中存在 3 个特征参数与 CT 图像保持一致。对比特征种类发现,最终保留的特征参数都属于三维灰度共生矩阵,这表明图像灰度的空间相关特性与放射治疗早期反应存在一定的关联。

研究结果表明,基于 CBCT 图像的影像组学分

析具有一定的可行性。由于利用 CBCT 图像进行分析能更好地实时观测肿瘤性质的改变,以便及时更改治疗方案,基于 CBCT 影像组学分析可能会成为未来的研究热点。

参考文献:

- [1] Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy[J]. *Clin Oncol*, 2009, 27(20):3290-3296.
- [2] Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 928-935.
- [3] Huynh E, Coroller TP, Narayan V, et al. CT-based radiomic analysis of stereotactic body radiation therapy patients with lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(2):258-266.
- [4] Zhang L, Fried DV, Fave XJ, et al. IBEX: an open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics[J]. *Med Phys*, 2015, 42(3):1341-1353.
- [5] Wen Q. The application of radiomics analyzing in predicting thoracic tumor heterogeneity and radiotherapy response[D]. Jinan: Shandong University, 2018. [温强. 影像组学在预测胸部肿瘤异质性及放疗疗效中的应用 [D]. 济南: 山东大学, 2018.]
- [6] Liu Z, Wang Y, Liu X, et al. Radiomics analysis allows for precise prediction of epilepsy in patients with low-grade gliomas[J]. *Neuro Image Clin*, 2018, 19:271-278.
- [7] Wu J, Aguilera T, Shultz D, et al. Early-stage non-small cell lung cancer: quantitative imaging characteristics of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT allow prediction of distant metastasis[J]. *Radiology*, 2016, 28(11):270-278.
- [8] Fave X, Mackin D, Yang J, et al. Can radiomics features be reproducibly measured from CBCT images for patients with non-small cell lung cancer? [J]. *Med Phys*, 2015, 42(12):6784-6797.
- [9] van Timmeren JE, Leijenaar RTH, van Elmpt W, et al. Survival prediction of non-small cell lung cancer patients using radiomics analyses of cone-beam CT images[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 123(3):363-369.