

影像组学在胰腺癌术前评估中的研究进展

袁宏伟^{1,2} 王虎¹ 王海久¹

1 青海大学附属医院肝胆胰外科 2 青海大学研究生院

DOI:10.12238/bmtr.v6i5.10099

[摘要] 胰腺癌是高度恶性的消化系统肿瘤,5年生存率仅12%,胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma,PDAC)为其主要病理类型。近80%的病人在初次诊断时已形成局部或远处转移,这也导致其预后更差^[1,2]。中国国家癌症中心最新发布的数据显示,每年因癌症死亡的患者中胰腺癌的总数量位居第6^[3]。目前胰腺癌根治的主要手段是以手术为主的综合治疗,术前准确地评估肿瘤病灶与毗邻血管、组织和器官的位置关系和隐匿性转移尤为重要,以此制定个体化手术方案提高肿瘤R0切除率以期获得更好的预后。影像学检查(CT、MRI等)作为最常见的检查手段在胰腺癌术前评估中不可或缺,并且在临床上较易获取。而仅使用传统的阅片方式来评估病灶和规划手术方案已逐渐不能满足精准外科手术的要求,计算机科学的发展为胰腺癌术前评估带来了新的途径和方法。本文综述了影像组学在胰腺癌术前评估中的研究进展并对未来进行展望。

[关键词] 胰腺导管腺癌; 影像组学; 术前评估

中图分类号: R322.4+91 文献标识码: A

Advances in Radiomics for Preoperative Assessment of Pancreatic Cancer

Hongwei Yuan^{1,2} Hu Wang¹ Haijiu Wang¹

1 Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University

2 Graduate School of Qinghai University

[Abstract] Pancreatic cancer is a highly malignant neoplasm of the digestive system, with a daunting five-year survival rate of merely 12%. Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the predominant pathological type. Notably, nearly 80% of patients have developed local or distant metastases at the time of initial diagnosis, contributing to an even poorer prognosis. According to the latest data from the National Cancer Center of China, pancreatic cancer ranks as the sixth leading cause of cancer-related mortality annually. Currently, surgical intervention remains the primary treatment modality for curative intent, necessitating an accurate preoperative evaluation of the tumor's relationship with adjacent vessels, tissues, and organs, as well as occult metastases. This assessment is crucial for formulating personalized surgical strategies to enhance the R0 resection rate and improve patient outcomes. Imaging examinations, such as CT and MRI, are essential components of preoperative evaluation for pancreatic cancer and are readily accessible in clinical practice. However, traditional image interpretation methods are increasingly inadequate for meeting the precise demands of surgical planning. The advancement of computer science has introduced new avenues and methodologies for the preoperative assessment of pancreatic cancer. This review summarizes the research progress in radiomics for preoperative evaluation of pancreatic cancer and provides insights into future directions in this field.

[Key words] pancreatic ductal adenocarcinoma; radiomics; preoperative evaluation

引言

PDAC是全球范围内致死率最高的恶性肿瘤之一,其早期诊断及治疗对改善患者预后至关重要。尽管手术切除是治疗PDAC的主要手段,但约80%的患者在术后会发生复发,其中肝转移尤为常见,显著影响生存率。传统影像学方法常难以侦测隐匿性转

移,因此,借助影像组学技术以识别潜在的隐匿性肿瘤转移,成为近年来研究的热点。影像组学通过分析医学影像中的定量特征,有望提供更精确的预后评估和个体化治疗方案。

1 影像组学简介

影像组学是一种创新的图像分析方法,最早由Lambin及其

团队提出,旨在从大量医学影像中系统性地提取肉眼难以定量描述的高维特征^[4]。这些特征能够详细反映胰腺内部的形态、纹理以及影像信号强度的分布,从而提升诊疗和预测的精确度。其工作流程通常包含以下几个步骤:①图像获取和预处理:从影像数据库中收集患者的相关影像数据并对其进行重采样和数据标准化等处理,这样可以在一定程度上降低特征的变异并增强其泛化能力。②感兴趣区域(region of interest, ROI)的选择:根据不同的研究目的,由经验丰富的影像或(和)临床医生在软件中手动或软件辅助下勾画出ROI,目前大多数的研究都采用此种勾画方式。而自动分割的方法则依赖于大量影像数据的预训练和算法的不断改进,这在很大程度上减小了主观误差,例如使用最为广泛的nnUNet机器学习模型^[5]在自动勾画方面表现优异,但大量数据的运算需要较高性能的计算机硬件支持。③特征提取:这一过程是对已勾画的区域进行深度分析,可以借助PyRadiomics等开源项目实现,最终提取出大量的图像特征用于后续研究。④特征选择和机器学习算法的应用:在影像组学研究中,以最小绝对收缩与选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)方法尤为常见,与其他复杂的机器学习和统计方法相比, LASSO方法提供了更高的可解释性。

2 影像组学在胰腺癌术前评估中的作用

2.1 血管侵犯的判断

增强CT是最常被用作评估PDAC患者手术可切除性的影像学方法,因为影像学评估的一大重要作用是描述肿瘤与周围血管的接触情况。这一评估至关重要,首先,因为显示肿瘤与腹腔干、肠系膜上动脉有接触的PDAC通常被认为是临界可切除或局部晚期,具体取决于其与上述血管连接或包绕的程度。其次,准确判断肿瘤是可切除、临界可切除还是局部晚期对于决定是否使用新辅助治疗、加入各种临床试验和进行姑息化疗至关重要。

目前,PDAC与周围动脉之间的血管接触是由影像科医生通过肉眼来确定的,这项工作既费时并且易受观察者之间差异的影响。近年来,由于新辅助治疗在PDAC患者术前越来越多地使用,肿瘤与血管接触的准确评估变得更加复杂,这也导致人工识别肿瘤侵犯血管的准确性较低^[6]。一项研究^[7]开发了一种基于CT和NCCN指南的混合机器学习模型,用于预测胰腺癌的可切除性。提取349例患者的临床数据和CT图像进行分析,共获得788个特征,并构建恶劣常规放射组学模型和多种深度学习模型。最后通过多分类器融合策略形成的人机融合机器学习模型(HMfML)并显示出显著的预测性能,其AUC达0.8845,准确率为82.56%,灵敏度为84.21%,特异性为82.09%,表明该模型能够有效整合CT图像信息,加强胰腺癌可切除性的预测能力。Rigiroli等^[8]使用影像组学的方法来改善对PDAC患者动脉受累情况的术前评估,以术后病理结果显示的动脉边缘状态为参考标准,研究纳入194名接受手术的连续性PDAC患者的术前CT图像。通过对CT图像进行三维分割,提取了与肿瘤和血管周围CT影像组学特征,包括形态、强度、纹理和空间特征。结果显示,包含最大拥抱角、最大直径、对数稳健平均绝对偏差、最小距离和平方灰度级共现矩阵相关

性等五个特征的模型在评估PDAC患者的动脉受累方面表现出更好的性能,影像组学模型的AUC=0.71,该模型的灵敏度为62%,特异度为77%,优于影像科医生的诊断性能(AUC=0.54)。虽然影像组学的诊断性能依然有限,但与常规方法相比有了显著提高。当研究对象仅限于接受新辅助治疗的患者时,依然有相似的性能(AUC分别为0.73和0.56)。由于难以区分肿瘤组织与纤维性瘢痕或炎症,胰腺癌新辅助治疗及治疗后的准确评估目前仍处于探索阶段^[9], Rossi等的研究^[10]也使用放射组学特征预测局部晚期PDAC患者接受新辅助化疗与放疗后是否可行手术切除。回顾性收集了接受新辅助化疗后进行放疗的71名患者,提取1655个影像组学特征并采用LASSO回归分析进行筛选并建立预测模型。其训练集和验证集的AUC值分别为0.862和0.853,而针对整个数据集的应用显示,使用4个体征的模型预测性能显著, AUC达到0.944。Wang等^[11]使用Delta影像组学预测新辅助治疗后PDAC切缘状态,在验证集和训练集中的AUC值分别为0.73和0.69,均优于单独使用临床特征和其他影像组学特征。如果这些研究结果得到进一步研究的支持,那么放射组学有可能克服目前临床上新辅助治疗后评估PDAC血管受累情况的局限性。

而Chen等^[12]使用类似的方法评估PDAC患者门静脉-肠系膜上静脉(PV-SMV)是否侵犯,并探索这些特征对放射科医生影像解读的影响。从静脉期CT图像中提取影像组学特征后利用线性弹性网络回归模型进行建模,该模型的AUC在验证组中为0.848,与资深影像科医生相比,在预测PV-SMV侵犯方面的敏感性、特异性和准确性方面没有明显差异。此外,通过影像组学模型协助可以提高低年资影像科医生识别PV-SMV侵犯的灵敏度,但对高年资影像科医生作用有限。另一项研究^[13]旨在建立影像组学风险评估模型,以准确估计PV-SMV的受累情况。筛选出12个特征的影像组学特征在评判PV-SMV受累方面表现良好,其AUC值达到或超过0.89。而整合影像组学特征和静脉畸形的风险评估模型在AUC值(0.928vs. 0.768)和灵敏度(84.2%vs. 66.7%)方面优于放射学评价,特异性相当。Bian等^[14]的研究使用类似的方法在胰腺癌手术切缘状态预测中的AUC值为0.75,灵敏度为64.8%,特异性为74.0%。Litjens等^[15]完成的单中心研究中,探索了提取血管以及肿瘤区域的影像组学特征来预测可切除性。结果表明,纯血管特征模型表现最佳(AUC为0.92,灵敏度和特异度分别为97%和73%),能够准确预测可切除性,并且与多学科团队的诊断性能相当。

总的来说,放射组学特征可以预测PDAC患者血管侵蚀的情况,并具有不逊色于影像科医生的诊断性能,通过影像组学的辅助可使影像科医生在影像解读中的诊断能力有所提升,临床上也可更加精准的对患者进行术前评估,以提高肿瘤完全切除率及预后。但目前的大多数研究仅使用有限的样本量进行探索,筛选后的特征的数量及名称仍存在较大差异,较难进行泛化推广,仍需在大量样本中进行进一步验证。

2.2 识别胰腺癌隐匿性转移

高达80%的PDAC患者在切除术后会复发^[16],而肝脏是最常见的转移部位,无复发生存率极低,发生肝转移的患者预后极差,

中位复发后生存期为3-6个月。胰腺术后早期肝转移的发生可能是由于在术前已经形成隐匿性肝转移,但传统影像学方法未能发现或被忽略,而此类患者的预后也最差^[17,18]。因此,术前充分评估患者以优化手术结果尤为重要,但这项工作并不简单。先前的几项研究试图通过CA19-9和肿瘤大小来识别具有隐匿性转移和侵袭性生物学特征的患者,但研究样本量较小,预测效率较低。液体活检为预测隐匿性肝转移提供了一种新方法,但成本较高^[19,20]。总之,临床迫切需要开发新的无创方法来预测隐匿性肝转移并优化PDAC的结局。

Zhao等^[21]基于影像组学开发了一种用于预测隐匿性肝转移的模型并证实其为PDAC患者预后的独立预测因子。研究纳入来自5个医疗中心的438例接受手术切除并被证实患有PDAC的患者。通过提取肿瘤的影像组学特征并使用LASSO逻辑回归法在训练队列中开发了模型,并在内部和外部验证队列中评估了其性能,在训练队列、内部验证队列和外部验证队列中的AUC分别为0.73(95%CI: 0.66-0.80)、0.72(95%CI: 0.62-0.80)和0.71(95%CI: 0.61-0.80),均高于术前临床模型。研究还发现该模型的风险分层是PDAC患者无进展生存期和总生存期的独立预测因子($P < 0.05$)。此外,高风险组患者在各个TNM分期下的PFS和OS都显著较短。相较于使用CA19-9、肿瘤大小等临床因素作为影像学隐匿性肝转移PDAC的预测因子,影像组学模型更加稳健,其几乎不依赖于肿瘤位置、肿瘤大小和CA19-9的测量,而CA19-9的测量易受到梗阻性黄疸、Lewis抗原状态、免疫性疾病等的影响导致结果的不稳定性。因此,基于影像组学的模型有望成为预测隐匿性肝转移的有价值工具,并在PDAC患者的预后评估方面具有重要意义。

腹膜是PDAC转移的第二个常见途径,约10-20%的患者在就诊时观察到腹膜转移^[22,23]。然而,由于缺乏明显的征象,早期腹膜转移常被忽视,高达30%的局部不可切除肿瘤患者在腹腔镜检查中被证实存在腹膜转移^[24]。Shi等^[25]等使用302名PDAC患者的CT影像,利用影像组学模型识别PDAC患者中的隐匿性腹膜转移,分别提取了肿瘤和腹膜影像特征进行分析。构建了结合临床、影像学和影像组学特征的综合模型,并使用逻辑回归分类器进行训练和验证。该综合模型在识别隐匿性腹膜转移中表现出色,AUC值为0.853(95%CI: 0.790-0.903),显著优于仅依赖于临床-影像学模型的表现($P < 0.001$)。结合了临床-影像学和影像组学的模型在预测PDAC患者隐匿性腹膜转移方面具有良好的临床价值。Zhang等^[26]初步探讨了腹膜癌指数在癌症腹膜转移患者(包括胰腺、结肠、直肠和胃癌)中的应用,以手术确诊的腹膜转移为标准,最终选择了与腹膜转移相关的19个最优特征并采用支持向量机方法构建影像组学模型,验证集中的AUC值为0.810,优于临床影像学模型(AUC=0.693)。

Jiang等的研究^[27]旨在识别术前PDAC微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)和神经周围侵犯(perineural invasion, PNI)。回顾性收集了170例PDAC患者的术前18F-FDG PET/CT图像和临床病理参数,使用整个肿瘤及肿瘤周围区域来增加肿瘤周

边信息,并采用特征选择算法挖掘单模态和融合特征子集,然后使用梯度增强决策树进行二元分类。结果显示,在MVI预测方面,融合影像组学特征和临床病理参数的子集表现最佳,AUC值为0.83,准确率为78.82%,召回率为75.08%,精确率为75.5%,F1-分数为74.59%。而在PNI预测方面,仅在放射组学特征子集上取得最佳预测结果,AUC值为0.94,准确率为89.33%,召回率为90%,精确率为87.81%,F1分数为88.35%。该研究表明来自术前18F-FDG PET/CT成像的影像组学预测因子对PDAC周围侵犯具有指导性预测效果,并且瘤周信息对于MVI和PNI预测至关重要。但以上研究的样本量有限且阳性病例较少,而纳入模型的特征过多,导致模型稳定性欠佳,仍需进一步验证其可行性及泛化能力。

3 结语: 不足与展望

影像组学在各类疾病中的研究进展迅速,并取得了许多令人振奋的结果。然而,仍存在诸多瓶颈和不足,首先,与其他PDAC的研究相似,约一半以上的研究只在单一机构以回顾性方式进行的,使其易于选择偏倚。PDAC可行手术切除的病例仍然相对较少,大多数医疗中心在较长时间的积累中都只有几百例。需要进行更大样本量的验证研究才能将这种新方法带入临床实践。对于PDAC而言,进行多中心合作的影像组学研究仍将更快推进技术进步和临床应用,特别是前瞻性研究的进一步验证^[28]。其次,构建模型的影像组学特征与临床病理相关性很难进行解读其内涵,建立更完整的可解释性影像组学模型仍是下一步努力的方向。另外,影像组学的研究尚未形成一种规范化的工作流程,这也是其在临床中泛化能力较弱的一大原因之一。随着技术的发展和革新,影像组学在恶性疾病诊疗中将发挥出极为重要的辅助作用。

[参考文献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [3] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 212-220.
- [4] 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): 441-6.
- [5] Isensee F, Jaeger P F, Kohl S A A, et al. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation[J]. Nat Methods, 2021, 18(2): 203-211.
- [6] Wang Z J, Arif-Tiwari H, Zaheer A, et al. Therapeutic response assessment in pancreatic ductal adenocarcinoma: society of abdominal radiology review paper on the role of morphological and functional imaging techniques[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(12): 4273-4289.

- [7]Yimamu A,Li J,Zhang H, et al. Computed tomography and guidelines-based human-machine fusion model for predicting resectability of the pancreatic cancer[J].J Gastroenterol Hepatol,2024,39(2):399-409.
- [8]Rigiroli F,Hoye J,Lerebours R,etal.CT Radiomic Features of Superior Mesenteric Artery Involvement in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Pilot Study[J].Radiology,2021,301(3):610-622.
- [9]Ren L,Mota Reyes C,Friess H, et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: what is the true oncological benefit?[J].Langenbecks Arch Surg,2020,405(7):879-887.
- [10]Rossi G,Altabella L,Simoni N,etal.Computed tomography-based radiomic to predict resectability in locally advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy and radiotherapy[J].World J Gastrointest Oncol,2022,14(3):703-715.
- [11]Wang K, Karalis J D, Elamir A, et al. Delta Radiomic Features Predict Resection Margin Status and Overall Survival in Neoadjuvant-Treated Pancreatic Cancer Patients[J]. Ann Surg Oncol,2024,31(4):2608-2620.
- [12]Chen F,Zhou Y,Qi X,etal.Radiomics-Assisted Presurgical Prediction for Surgical Portal Vein-Superior Mesenteric Vein Invasion in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. Front Oncol,2020,10:523543.
- [13]Zhou Y, Wang J, Zhang S L, et al. A CT Radiomics-Based Risk Score for Preoperative Estimation of Intraoperative Superior Mesenteric-Portal Vein Involvement in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J].Ann Surg Oncol,2023,30(2):1206-1216.
- [14]Bian Y, Jiang H, Ma C, et al. Performance of CT-based radiomics in diagnosis of superior mesenteric vein resection margin in patients with pancreatic head cancer[J]. Abdom Radiol (NY),2020,45(3):759-773.
- [15]Litjens G, Broekmans J,Boers T,etal.Computed Tomography-Based Radiomics Using Tumor and Vessel Features to Assess Resectability in Cancer of the Pancreatic Head[J]. Diagnostics (Basel),2023,13(20).
- [16]Zhang X P, Gao Y X, Xu S, et al. A novel online calculator to predict early recurrence and long-term survival of patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy: A multicenter study[J]. Int J Surg,2022,106:106891.
- [17]Groot V P, Gemenetzis G, Blair A B, et al. Defining and Predicting Early Recurrence in 957 Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2019, 269(6): 1154-1162.
- [18]Groot V P, Rezaee N, Wu W, et al. Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J].Ann Surg,2018,267(5):936-945.
- [19]Oba A,Inoue Y,Ono Y,etal.Radiologically occult metastatic pancreatic cancer: how can we avoid unbeneficial resection?[J].Langenbecks Arch Surg,2020,405(1):35-41.
- [20]Hata T, Mizuma M, Iseki M, et al. Circulating tumor DNA as a predictive marker for occult metastases in pancreatic cancer patients with radiographically non-metastatic disease [J].J Hepatobiliary Pancreat Sci,2021,28(8):648-658.
- [21]Zhao B,Xia C,Xia T,etal.Development of a radiomics-based model to predict occult liver metastases of pancreatic ductal adenocarcinoma:a multicenter study[J].Int J Surg,2024,110(2):740-749.
- [22]Badic B, Morvan M, Quénéhervé L, et al. Real World Data for Pancreatic Adenocarcinoma from a Population-Based Study in France[J].Cancers(Basel),2023,15(2).
- [23]Takeda T, Sasaki T, Mie T, et al. Improved prognosis of pancreatic cancer patients with peritoneal metastasis[J]. Pancreatology,2021,21(5):903-911.
- [24]Liu R C, Traverso L W. Diagnostic laparoscopy improves staging of pancreatic cancer deemed locally unresectable by computed tomography[J].Surg Endosc,2005,19(5):638-42.
- [25]Shi S, Lin C, Zhou J, et al. Development and validation of a deep learning radiomics model with clinical-radiological characteristics for the identification of occult peritoneal metastases in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [J].Int J Surg,2024,110(5):2669-2678.
- [26]Zhang Q,Yuan Y,Li S,etal.A CT-Based Radiomics Model for Evaluating Peritoneal Cancer Index in Peritoneal Metastasis Cases:A Preliminary Study[J].Acad Radiol,2023,30(7):1329-1339.
- [27]Jiang C, Yuan Y, Gu B, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion and perineural invasion in pancreatic ductal adenocarcinoma with (18)F-FDG PET/CT radiomics analysis[J].Clin Radiol,2023,78(9):687-696.
- [28]Abunabel B M, Pontre B, Kumar H, et al. Pancreas image mining: a systematic review of radiomics[J]. Eur Radiol, 2021, 31(5):3447-3467.

作者简介:

袁宏伟(1998--),男,汉族,甘肃定西人,硕士研究生,住院医师,研究方向:肝胆胰外科疾病诊疗。