

# 影像组学在骨肿瘤中的临床研究进展

刘珂<sup>1</sup>, 张恩龙<sup>2</sup>, 王奇政<sup>1</sup>, 陈永晔<sup>1</sup>, 张家慧<sup>1</sup>, 郎宁<sup>1\*</sup>**基金项目:**

国家自然科学基金(编号: 81971578, 81701648); 北京市自然科学基金(编号: Z190020)

**作者单位:**

1. 北京大学第三医院放射科, 北京 100191  
2. 北京大学国际医院放射科, 北京 102206

**通信作者:**

郎宁, E-mail: 13501241339@126.com

收稿日期: 2020-04-22

接受日期: 2020-05-30

中图分类号: R445.2; R738.1

文献标识码: A

DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2020.10.032

**Cite this article as:** Liu K, Zhang EL, Wang QZ, et al. Advances in clinical research of radiomics in bone tumors. Chin J Magn Reson Imaging, 2020, 11(10): 957-960.

**本文引用格式:** 刘珂, 张恩龙, 王奇政, 等. 影像组学在骨肿瘤中的临床研究进展. 磁共振成像, 2020, 11(10): 957-960.

**[摘要]** 随着人工智能技术与精准医学概念的兴起, 传统影像学诊断模式逐渐难以满足个性化医疗活动的需要。通过高通量定量特征提取方法, 将图像转换为可挖掘的数据, 利用机器学习算法对数据进行分析以提供临床决策支持的影像组学受到了广泛关注。现有不少研究尝试将影像组学应用于骨肿瘤临床诊疗中。笔者将着重从应用角度对影像组学技术方法作简要概述, 详细介绍影像组学在骨肿瘤诊断鉴别诊断、分级分型、预后预测及基因分析方面的研究进展, 并提出目前所面临的挑战及未来发展方向。

**[关键词]** 骨肿瘤; 影像组学; 特征提取; 机器学习

## Advances in clinical research of radiomics in bone tumors

LIU Ke<sup>1</sup>, ZHANG Enlong<sup>2</sup>, WANG Qizheng<sup>1</sup>, CHEN Yongye<sup>1</sup>, ZHANG Jiahui<sup>1</sup>, LANG Ning<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

<sup>2</sup>Department of Radiology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

\*Correspondence to: Lang N, E-mail: 13501241339@126.com

Received 22 Apr 2020, Accepted 30 May 2020

**ACKNOWLEDGMENTS** This work was part of National Natural Science Foundation of China (No. 81971578, 81701648); Beijing Natural Science Foundation (No. Z190020).

**Abstract** With the development of artificial intelligence technology and the concept of precision medicine, the traditional imaging diagnosis model is gradually difficult to meet the needs of personalized medical activities. Radiomics, which uses high-throughput quantitative feature extraction methods to convert images into minable data and analyzes the data using machine learning algorithms to provide clinical decision support, has received widespread attention. Many existing studies have tried to apply radiomics to the clinical diagnosis and treatment of bone tumors. This article will focus on a brief overview of radiomics techniques from an application perspective, detailing the progress of radiomics studies in diagnosis and differential diagnosis, typing and stage, prognosis prediction and genetic analysis of bone tumor, and presenting the current challenges and future development direction.

**Key words** bone tumor; radiomics; feature extraction; machine learning

## 1 背景介绍

骨肿瘤指发生在骨内或起源于各种骨组织成分的肿瘤。在全球范围内骨肿瘤发病率均较低, 其诊断及治疗的研究进展相对缓慢。过度依赖医生的个人经验常使其诊断水平参差不齐, 临床诊疗过程缺乏规范化。此外, 原发于骨的肿瘤种类繁多且骨是其他恶性肿瘤发生远处转移的常见器官, 复杂的组织来源使骨肿瘤诊断依赖于穿刺活检, 但实体肿瘤在空间和时间上是异质的, 这使得穿刺结果具有一定的局限性。

随着基因组学的发展和精准医学概念的提出, 基于形态学的传统影像学诊断模式难以满足个性化医疗需求, 需要对医学图像信息进行深入挖掘。在此背景下可将保存有肿瘤病理生理及基因表达信息的数字医学图像转换为可挖掘高维数据的影像组学迅速引起人们的关注<sup>[1]</sup>。影像组学于2012年由荷兰学者Lambin等<sup>[2]</sup>正式提出, 指从CT、PET或MRI等医学影像图像中高通量地提取和筛选大量高级定量影像学特征, 构建与基因表达相关的描述和预测性模型, 用于疾病的定性、肿瘤分级分期、疗效评估和预后预测等<sup>[3]</sup>。因此影像组学不仅可在时间和空间上反映肿瘤整体异质性以无创性个性化持续监测疾病进展<sup>[4]</sup>, 其与人工智能技术相结合还可辅助提高骨肿瘤等复杂疾病的诊断水平。

## 2 影像组学工作流程

影像组学工作流程主要包括: (1)图像获取与重建; (2)图像分割; (3)特征提取与筛选; (4)模型建立与性能评估。现主要从应用角度对该流程作简要概述。

首先通过CT、MRI、PET等成像方法获取含解剖结构及功能代谢信息的高质量标准化图像。但在常规图像采集过程中, 不同成像设备、扫描参数、运动伪影等会使特征结果可重复性降低。有研究尝试通过制定标准化指南或体模研究来评估各成像因素对影像组学可靠性的影响以提高特征结果的可重复性<sup>[5]</sup>。

获取图像后需利用手动、自动(或半自动)方法对图像ROI进行高效准确分割。手动分割作为金标准其准确性高但可重复性低, 难以实现自动化大数据集分析<sup>[6]</sup>。3D Slicer、ITK-SNAP和ImageJ等开源软件可基于阈值、区域生长以及主轮廓模型等对图像进行自动(半自动)分割。此外, 基于深度学习的图像分割方法因其对大数据的自学习和泛化能力受到关注, 已有研究将其应用于影像组学图像分割中<sup>[7]</sup>。相信日趋成熟的深度学习架构将有助于优化现有图像分割方法。

高通量提取和筛选特征以表征ROI是影像组学的核心步骤。常见特征包括: 形状特征如表面体积比、球形度; 统计

ROI像素灰度值大小的出现频率可得一阶直方图特征如标准差、偏度;反映ROI灰度统计及空间分布信息的二阶直方图特征如熵和分形维<sup>[8]</sup>;对图像预处理减弱噪声干扰后提取特征可得到基于滤波和变换的特征如高斯型拉普拉斯特征、小波特征等。也有研究尝试将深度学习特征引入影像组学<sup>[9]</sup>。利用自主研发或第三方(IBEX、MaZda、RADIOMICS)软件获得大量特征后<sup>[10]</sup>,可从多个维度对ROI进行描述,然而维数越大数据算法越复杂,造成“维度灾难”,因此需要对数据进行降维,在较少的特征中保留尽量多的信息。常用方法有LASSO回归算法、最大相关最小冗余算法等<sup>[11]</sup>。

获取特征后需要根据研究目的选择适合的算法构建预测和分类模型,常用的机器学习(machine learning, ML)算法包括Logistic回归模型、随机森林(random forest, RF)、支持向量机(support vector machine, SVM)、神经网络等监督学习算法和热图和聚类分析等无监督学习算法<sup>[10]</sup>。另外还需要对模型的新样本泛化性能进行评估,常用的是以交叉检验法为代表的实验估计方法和以AUC为代表的性能度量,最后通过比较检验对不同模型进行比较<sup>[12]</sup>。

### 3 临床应用

#### 3.1 骨肿瘤诊断与鉴别诊断

骨肿瘤发病率低且种类繁多是影像学诊断中的一大难点,现有不少研究希望通过影像组学获取更多有价值的诊断信息。Filograna等<sup>[13]</sup>分析了8例治疗前骨转移瘤患者29个转移椎体与29个非转移椎体的MRI图像,将Wilcoxon秩检验筛选的16个影像组学特征输入Logistic回归模型,根据赤池信息准则(akaike information criterion, AIC)分别在T1和T2加权图像中构建了两个最佳分类模型,AUC分别达到0.8141与0.9116,说明影像组学能够鉴别转移和非转移椎体。Larhmand等<sup>[14]</sup>则尝试利用SVM与递归特征消除(recursive feature elimination, RFE)相结合的方法同时进行特征选择与模型构建,动态观察改变特征选择数量对模型准确性的影响,发现选择少量恰当的特征构建模型即可实现相对高的转移与非转移椎体分类精度,同时该研究尝试通过网格搜索嵌套交叉验证设置SVM的方法解决骨肿瘤等小型数据库机器学习问题,这说明在影像组学研究需要从“医”“工”两个维度同时深入发展,充分发挥医工结合优势。

此外,影像组学还可对有相似影像学表现的不同骨肿瘤进行鉴别。Li<sup>[15]</sup>分析了154例颅底脊索瘤和56例软骨肉瘤患者的多参数磁共振图像(multi-parameter magnetic resonance imaging, mpMRI),通过最大相关性最小冗余和递归特征消除算法从1941个特征中选取11个特征构建单序列及多序列SVM分类模型。在训练队列中,相比于单序列模型多序列模型分类性能显著改善( $P < 0.05$ ),其在训练和验证队列中AUC分别达到了0.9745和0.8720。另一项基于多参数磁共振特征构建影像组学模型以鉴别骨盆骨肉瘤与尤文氏肉瘤的研究也取得了不错的结果<sup>[16]</sup>。表明影像组学在骨肿瘤鉴别诊断中有较大价值。还有研究对鉴别3种不同骨肿瘤进行了尝试。Yin等<sup>[17]</sup>回顾性分析了54例脊索瘤、30例骨巨细胞瘤和36例骨转移瘤患者的mpMRI,通过LASSO回归算法筛选特征后构建RF分类模型,联合T2加权脂肪抑制序列和增强T1加权序列特征构建的三分类模型AUC可达0.773,准确度为0.711。还有研究基于CT及增强CT图像,比较3种不同特征选择算法和3种不同机器学习算法构建的脊索瘤与骨巨细胞瘤分类模型发现,可以通过选择恰当的特征选择方法和分类方法提高影像组学分类诊断效能<sup>[18]</sup>。

#### 3.2 骨肿瘤分级与分型

在临床诊疗中最终明确诊断并确定治疗方案还需要对肿瘤进行病理学分级与分型。Fritz等<sup>[19]</sup>从116例经病理证实的软骨肿瘤患者的MRI图像中提取了14个MRI形态学特征及19个纹理特征,通过Logistic回归分析分别构建了用于软骨肿瘤分级的形态学特征模型、纹理特征模型及形态学特征及纹理特征组合模型,通过比较上述模型的AUC值发现纹理特征参与构建的预测模型对区分软骨肿瘤良恶性及良性和低度恶性软骨肉瘤有更高的诊断准确性,但不能显著区分低级别与高级别软骨肉瘤。而Gitto等<sup>[20]</sup>在另一研究中使用Adaboost.M1算法构建的软骨肉瘤分级模型对低级别和高级别软骨肉瘤分类则显示出良好的诊断性能,与放射科医生之间的表现没有显著差异( $P = 0.453$ )。这可能与两项研究采用了不同模型构建方法有关,但可以看出影像组学具有辅助骨肿瘤分级以有针对性地选择不同治疗方案的潜力。

在骨转移瘤患者中部分患者的原发肿瘤不明,需要进一步确定病理类型以进行后续治疗。Lang等<sup>[21]</sup>回顾性分析了30例肺癌脊柱转移和31例非肺癌脊柱转移的动态增强磁共振图像,分别使用ROI热点分析、Logistic回归分析建立影像组学分类模型,卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)以及卷积长期短期记忆网络(convolutional long short term memory, CLSTM)进行深度学习来区分肺癌与非肺癌脊柱转移瘤。结果基于ROI热点分析可实现0.79的诊断准确度,使用肿瘤异质性特征进行的影像组学分析的准确度仅为0.71, CNN分类的平均准确度为 $0.710 \pm 0.043$ ,而CLSTM的准确度可达 $0.810 \pm 0.034$ 。虽然该研究中影像组学结果不佳,但相关的影像组学研究较少,其价值亟待更多基于不同类型图像及建模方法的研究来验证,但该研究也提示影像组学与深度学习相结合或许可以得到更好的结果。此外,骨髓瘤等骨肿瘤的分型结果不仅影响后续治疗方案的选择还关乎患者的预后状况,也有研究尝试通过影像组学对该类型骨肿瘤进行分型并取得了初步成果<sup>[22]</sup>。

#### 3.3 骨肿瘤预后预测

由于肿瘤异质性,即使是同一种骨肿瘤其治疗方法也不尽相同,如何更加准确地预测患者预后情况及早期复发和转移可能性,以及时调整治疗方案为每一位患者选择个性化治疗方法成为一大考验。影像组学作为一种可以反映肿瘤异质性信息的方法,为预测骨肿瘤预后、复发和转移提供了新可能。

在预测骨肿瘤预后方面,Zhao等<sup>[23]</sup>回顾性分析了112例骨肉瘤扩散加权图像,筛选了4个临床特征与8个影像组学特征,使用Cox回归分析分别构建了临床特征模型及临床与影像组学特征相结合的组合特征模型预测总生存期(overall survival, OS)发现,与临床特征模型相比组合特征模型在OS评估方面的性能更好(C index: 0.764 vs 0.813;  $P$ 值: 0.05 vs 0.001)。相较于抽象的Cox回归模型,列线图作为一种回归方程的可视化方法,可计算每位患者结局时间发生概率,已被应用于骨肿瘤预后预测。Wei等<sup>[24]</sup>从184例术前脊索瘤患者的MRI中获得15个影像组学特征和其他9个潜在临床预后因素,构建了计算预后评分的列线图(C index: 0.768)。说明影像组学可在治疗前个性化评估骨肿瘤患者的总体生存率,以有针对性地制定治疗方案改善预后。此外,影像组学特征列线图还可用于术前新辅助化疗后的个性化病理反应评估,有助于为患者调整和改进下一步的化疗方案和治疗计划<sup>[25]</sup>。

在预测骨肿瘤早期复发方面。Yin等<sup>[26]</sup>回顾性分析了103例骨盆软骨肉瘤患者,基于mpMRI影像组学特征和可估计骨



盆软骨肉瘤早期复发的临床特征绘制了预测骨盆软骨肉瘤早期复发的列线图(AUC=0.891)。发现在列线图中Radscore是最重要的独立因素(OR=3.208,  $P<0.01$ ),即影像组学特征比临床特征更重要,说明影像组学在预测骨盆软骨肉瘤患者的早期复发方面有良好表现,将有助于临床决策。

在评估骨肿瘤转移潜能方面。Sheen等<sup>[27]</sup>从83例治疗后骨肉瘤患者的<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT图像中提取45个影像组学特征后,筛选出SUV<sub>max</sub>和GLZLM-SZLGE两个转移风险评估的独立预测因子输入Logistic回归模型评估转移风险,AUC为0.80,准确度为0.88。除原发骨恶性肿瘤的转移预测外,影像组学分析也被用于预测亲骨性肿瘤发生骨转移的风险。Wang等<sup>[28]</sup>基于167例前列腺癌患者的mpMRI,应用逐步回归、岭回归和LASSO回归对提取的976个影像组学特征进行筛选,构建影像组学特征与临床危险因素结合的多元回归模型,预测前列腺癌患者的术前骨转移,发现该组合模型较临床常用的Gleason评分有更好的预测性能(AUC 0.916 vs 0.731)。Zhang等<sup>[29]</sup>则进一步将mpMRI提取的影像组学特征与临床独立危险因素相结合绘制了预测前列腺癌患者骨转移的列线图(AUC=0.92),这将有助于制定和调整治疗决策,降低骨转移的发生率。

#### 3.4 骨肿瘤基因分析

随着精准医学的发展和分子靶向药物在肿瘤治疗中的广泛应用。由于肿瘤时间和空间的异质性,有时需要多次进行有创性穿刺活检才能获得满意的诊断结果。Shen等<sup>[30]</sup>回顾性研究了57例经基因检测证实了上皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)基因突变状态的肺腺癌骨转移患者的CT图像,使用student *t*检验、Mann-Whitney *U*检验、单因素Logistic回归分析和Spearman相关分析依次对提取的42个直方图特征进行筛选。其中范围、偏度和0.975分位数3个特征与EGFR突变状态显著相关,3个特征及其组合特征的AUC无明显统计学差异,最高值为0.783,灵敏度为0.708,特异性为0.788。说明影像组学特征可能有助于诊断和预测基因突变状态。然而受到样本数量限制,目前利用影像组学进行骨肿瘤基因分析的相关研究较少,所使用的特征及构建模型的算法不多,且目前的病理学结果很难反映整个肿瘤的信息,还需要更多研究来进一步验证。

#### 4 局限性与展望

综上所述,影像组学在肿瘤诊断鉴别诊断、分级分型、预后预测及基因分析方面都有较大应用潜力,但是缺乏图像标准化以及使用不同算法和参数筛选特征和构建模型,使研究的可重复性较低还不能将其应用于临床诊疗中。现有研究尝试通过国际合作建立全面的影像组学工作流程描述,提供经过验证的常用特征定义以及特征提取和图像处理步骤的基准测试及报告指南<sup>[31]</sup>。但该研究也仅对部分特征达成了共识,仍需要更多研究来进一步完善。目前骨肿瘤影像组学研究面临的最大问题是可供研究的病例数较少,未来可扩大样本量并提高结果可信度的多中心研究或可解决该问题<sup>[32]</sup>。

影像组学经过近10年的发展已经逐渐形成相对完整的研究体系,其下一个10年的发展还需要与组织病理、免疫组化及基因分析等多尺度信息相融合<sup>[33]</sup>。同时还需要打破仅用于识别相关性而不是因果关系的局限,这需要建立更多的前瞻性研究及动物实验<sup>[34]</sup>。此外,影像组学作为一门医工结合交叉学科,需要依赖深度学习、图像分析等技术方法的发展,需要将新的技术方法与影像组学不断融合。相信通过不断的努力与尝试,影像组学这一研究方法能够不断趋于成熟并为

影像学的发展注入新活力。

利益冲突:无。

#### 参考文献 [References]

- [1] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749-762. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.141.
- [2] Lambin P, Rios-velazquez E, Leijenaar RTH, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446. DOI:10.1016/j.ejca.2011.11.036.
- [3] Liu ZY, Liang CH. Humble opinion on radiomics research. *Diagn Imaging & Inter Radiol*, 2017, 26(3): 253-254. DOI:10.3969/j.issn.1005-8001.2017.00.019.
- [4] Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature Communications*, 2014, 5(1): 4006. DOI:10.1038/ncomms5006.
- [5] Baessler B, Weiss K, Pinto DSD. Robustness and reproducibility of radiomics in magnetic resonance imaging: a phantom study. *Investigative Radiology*, 2019, 54(4): 221-228. DOI:10.1097/RLI.0000000000000530.
- [6] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(9): 1234-1248. DOI:10.1016/j.mri.2012.06.010.
- [7] Shboul ZA, Alam M, Vidyaratne L, et al. Feature-guided deep radiomics for glioblastoma patient survival prediction. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 966. DOI:10.3389/fnins.2019.00966.
- [8] Wang M, Song B, Huang ZX, et al. Precision medical imaging in big data: radiomics. *Chin J Bases Clin in General Surg*, 2016, 23(6): 752-755. DOI: 10.7507/1007-9424.20160198.
- [9] Bizzego A, Bussola N, Salvai D, et al. Integrating deep and radiomics features in cancer bioimaging. *Bioinformatics*, 2019[2020-04-01]. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/568170>. DOI:10.1101/568170.
- [10] Larue RTHM, Defraene G, De RD, et al. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures. *British J Radiol*, 2017, 90(1070): 20160665. DOI:10.1259/bjr.20160665.
- [11] Jin Z, Zhang L, Zhang B, et al. Research progress of radiomics in head and neck cancer. *Chin J Radiol*, 2020, 54(2): 167-171. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.02.020.
- [12] Zhou ZH. Machine learning. Beijing: Tsinghua University Press, 2018: 94.
- [13] Filigrana L, Lenkiewicz J, Cellini F, et al. Identification of the most significant magnetic resonance imaging (MRI) radiomic features in oncological patients with vertebral bone marrow metastatic disease: a feasibility study. *La Radiologia Medica*, 2019, 124(1): 50-57. DOI:10.1007/s11547-018-0935-y.
- [14] Larham MA, Mahmoudi S, Drisis S, et al. A texture analysis approach for spine metastasis classification in T1 and T2 MRI. *Rojas I, Ortuño F.//Bioinformatics and Biomedical Engineering*. Cham: Springer International Publishing, 2018: 198-211[2020-02-18]. [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-78759-6\\_19](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-78759-6_19). DOI:10.1007/978-3-319-78759-6\_19.
- [15] Li L. Radiomic analysis of multiparametric magnetic resonance imaging for differentiating skull base chordoma and chondrosarcoma. *Eur J Radiol*, 2019, 118: 81-87. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.07.006.
- [16] Dai Y, Yin P, Mao N, et al. Differentiation of pelvic osteosarcoma and ewing sarcoma using radiomic analysis based on T2-weighted images and contrast-enhanced T1-weighted images. *Bio Med Res Inter*, 2020, 2020: 1-8. DOI:10.1155/2020/9078603.
- [17] Yin P, Mao N, Zhao C, et al. A triple-classification radiomics model for the differentiation of primary chordoma, giant cell tumor, and metastatic tumor of sacrum based on T2-weighted and contrast-enhanced T1-

- weighted MRI. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(3): 752-759. DOI:10.1002/jmri.26238.
- [18] Yin P, Mao N, Zhao C, et al. Comparison of radiomics machine-learning classifiers and feature selection for differentiation of sacral chordoma and sacral giant cell tumour based on 3D computed tomography features. *Eur Radiol*, 2019, 29(4): 1841-1847. DOI:10.1007/s00330-018-5730-6.
- [19] Fritz B, Müller DA, Sutter R, et al. Magnetic resonance imaging-based grading of cartilaginous bone tumors: added value of quantitative texture analysis. *Investigative Radiology*, 2018, 53(11): 663-672. DOI:10.1097/RLI.0000000000000486.
- [20] Gitto S, Cuocol R, Albano D, et al. MRI radiomics-based machine-learning classification of bone chondrosarcoma. *Eur J Radiol*, 2020, 128: 109043. DOI:10.1016/j.ejrad.2020.109043.
- [21] Lang N, Zhang Y, Zhang E, et al. Differentiation of spinal metastases originated from lung and other cancers using radiomics and deep learning based on DCE-MRI. *Magn Reson Imaging*, 2019, 64: 4-12. DOI:10.1016/j.mri.2019.02.013.
- [22] Tagliafico AS, Cea M, Rossi F, et al. Differentiating diffuse from focal pattern on computed tomography in multiple myeloma: added value of a radiomics approach. *Eur J Radiol*, 2019, 121: 108739. DOI:10.1016/j.ejrad.2019.108739.
- [23] Zhao S, Su Y, Duan J, et al. Radiomics signature extracted from diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts outcomes in osteosarcoma. *J Bone Oncology*, 2019, 19: 100263. DOI:10.1016/j.jbo.2019.100263.
- [24] Wei W, Wang K, Liu Z, et al. Radiomic signature: a novel magnetic resonance imaging-based prognostic biomarker in patients with skull base chordoma. *Radiotherapy and Oncology*, 2019, 141: 239-246. DOI:10.1016/j.radonc.2019.10.002.
- [25] Lin P, Yang PF, Chen S, et al. A delta-radiomics model for preoperative evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in high-grade osteosarcoma. *Cancer Imaging*, 2020, 20(1): 7. DOI:10.1186/s40644-019-0283-8.
- [26] Yin P, Mao N, Liu X, et al. Can clinical radiomics nomogram based on 3D multiparametric MRI features and clinical characteristics estimate early recurrence of pelvic chondrosarcoma? *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(2): 11. DOI: 10.1002/jmri.26834.
- [27] Sheen H, Kim W, Byun BH, et al. Metastasis risk prediction model in osteosarcoma using metabolic imaging phenotypes: a multivariable radiomics model. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0225242. DOI:10.1371/journal.pone.0225242.
- [28] Wang Y, Yu B, Zhong F, et al. MRI-based texture analysis of the primary tumor for pre-treatment prediction of bone metastases in prostate cancer. *Magn Reson Imaging*, 2019, 60(6): 76-84. DOI:10.1016/j.mri.2019.03.007.
- [29] Zhang W, Mao N, Wang Y, et al. A radiomics nomogram for predicting bone metastasis in newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Radiol*, 2020, 128: 109020. DOI:10.1016/j.ejrad.2020.109020.
- [30] Shen T, Liu L, Li W, et al. CT imaging-based histogram features for prediction of EGFR mutation status of bone metastases in patients with primary lung adenocarcinoma. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1): 34. DOI:10.1186/s40644-019-0221-9.
- [31] Hatt M, Vallieres M, Visvikis D, et al. IBSI: an international community radiomics standardization initiative. *J Nuclear Med*, 2018, 59(Suppl 1): 287. DOI:10.2967/jnumed.118.220582.
- [32] Liu Z, Li Z, Qu J, et al. Radiomics of multiparametric MRI for pretreatment prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a multicenter study. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(12): 3538-3547. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-3190.
- [33] Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncology*, 2018, 19(9): 1180-1191. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30413-3.
- [34] Thawani R, Melane M, Beig N, et al. Radiomics and radiogenomics in lung cancer: a review for the clinician. *Lung Cancer*, 2018, 115: 34-41. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.10.015.

(上接第956页)

- 563-574.
- [9] Li GZ, Lei QF, Wang F, et al. Fluorinated polymer mediated transmucosal peptide delivery for intravesical instillation therapy of bladder cancer. *Small*, 2019, 15(25): 1900936.
- [10] Kaneda MM, Caruthers SD, Lanza GM, et al. Perfluorocarbon nanoemulsions for quantitative molecular imaging and targeted therapeutics. *Annals of Biomedical Engineering*, 2009, 37(10): 1922-1933.
- [11] Shimizu M, Kobayashi T, Morimoto H, et al. Tumor imaging with anti-CEA antibody labeled <sup>19</sup>F emulsion. *Magn Reson in Med*, 1987, 5(3): 290-295.
- [12] Mason RP, Antich PP, Babcock EE, et al. Perfluorocarbon imaging in vivo: A <sup>19</sup>F MRI study in tumor-bearing mice. *Magne Reson Imaging*, 1989, 7(5): 475-485.
- [13] Bo SW, Yuan YP, Chen YP, et al. In vivo drug tracking with <sup>19</sup>F MRI at therapeutic dose. *Chemical Communications*, 2018, 54(31): 3875-3878.
- [14] Shin SH, Park E, Min CK, et al. Tracking perfluorocarbon nanoemulsion delivery by <sup>19</sup>F MRI for precise high intensity focused ultrasound tumor ablation. *Theranostics*, 2017, 7(3): 562-572.
- [15] Soman NR, Baldwin SL, Hu G, et al. Molecularly targeted nanocarriers deliver the cytolytic peptide melittin specifically to tumor cells in mice, reducing tumor growth. *J Clin Invest*, 2009, 119(9): 2830-2842.
- [16] Wang Y, Sui G, Teng D, et al. Low intensity focused ultrasound (LIFU) triggered drug release from cetuximab-conjugated phase-changeable nanoparticles for precision theranostics against anaplastic thyroid carcinoma. *Biomater Sci*, 2018, 7(1): 196-210.
- [17] Pan H, Myerson JW, Hu LZ, et al. Programmable nanoparticle functionalization for in vivo targeting. *The FASEB J*, 2013, 27(1): 255-264.
- [18] Pan DJ, Kim B, Hu G, et al. A strategy for combating melanoma with oncogenic c-Myc inhibitors and targeted nanotherapy. *Nanomedicine*, 2015, 10(2): 241-251.
- [19] Vuquang H, Vinding MS, Nielsen T, et al. Theranostic tumor targeted nanoparticles combining drug delivery with dual near infrared and <sup>19</sup>F magnetic resonance imaging modalities. *Nanomedicine*, 2016, 12(7): 1873-1884.
- [20] Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta implications for plaque vulnerability. *Circulation*, 2004, 110(14): 2032-2038.
- [21] Moreno PR, Purushothaman K, Sirol M, et al. Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation*, 2006, 113(18): 2245-2252.
- [22] Winter PM, Neubauer AM, Caruthers SD, et al. Endothelial  $\alpha v \beta 3$  integrin-targeted fumagillin nanoparticles inhibit angiogenesis in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(9): 2103-2109.
- [23] Winter PM, Caruthers SD, Zhang HY, et al. Antiangiogenic synergism of integrin-targeted fumagillin nanoparticles and atorvastatin in atherosclerosis. *Jacc-cardiovascular Imaging*, 2008, 1(5): 624-634.
- [24] Marsh JN, Senpan A, Hu G, et al. Fibrin-targeted perfluorocarbon nanoparticles for targeted thrombolysis. *Nanomedicine*, 2007, 2(4): 533-543.
- [25] Cho MH, Shin SH, Park SH, et al. Targeted, stimuli-responsive, and theranostic <sup>19</sup>F magnetic resonance imaging probes. *Bioconjugate Chemistry*, 2019, 30(10): 2502-25018.
- [26] Ma M, Xu H, Chen H, et al. A drug-perfluorocarbon nanoemulsion with an ultrathin silica coating for the synergistic effect of chemotherapy and ablation by high-intensity focused ultrasound. *Adv Mater*, 2014, 26(43): 7378-7385.
- [27] Wang ML, Yang QM, Li M, et al. Multifunctional nanoparticles for multimodal imaging-guided low-intensity focused ultrasound/immunotherapeutic retinoblastoma therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(5): 5642-5657.
- [28] Liu J, Xu F, Huang J, et al. Low-intensity focused ultrasound (LIFU)-activated nanodroplets as a theranostic agent for noninvasive cancer molecular imaging and drug delivery. *Biomater Sci*, 2018, 6(11): 2838-2849.
- [29] Zhang L, Yin TH, Li B, et al. Size-modulable nanoprobe for high-performance ultrasound imaging and drug delivery against cancer. *ACS Nano*, 2018, 12(4): 3449-3460.
- [30] Wang X, Chen HR, Zhang K, et al. An intelligent nanotheranostic agent for targeting, redox-responsive ultrasound imaging, and imaging-guided high-intensity focused ultrasound synergistic therapy. *Small*, 2014, 10(7): 1403-1411.