

放射肿瘤学专题

• 专家述评 •



[作者简介] 郎锦义,一级主任医师、教授、博士生导师。现任四川省肿瘤医院(电子科技大学医学院附属肿瘤医院)党委书记,四川省癌症防治中心主任,四川省肿瘤医院研究所所长。享受国务院特殊津贴专家,国家卫计委有突出贡献中青年专家,省医学甲级重点学科带头人/国家重点肿瘤专科学科带头人,四川省“天府万人计划”天府名医项目入选者,四川省政府学术技术带头人(首批),四川省卫生计生首席专家,四川省卫计委学术技术带头人(首批),中央/四川省千保专家组成员、全国卫生计生系统先进工作者、全国优秀科技工作者,首届国之名医获得者,四川省五一劳动奖章获得者、首届“健康四川-大美医者”获得者,“新时代健康卫士”。担任中华医学会放射肿瘤治疗学分会第八届主任委员;中华医学会肿瘤学分会

常务委员;中国抗癌协会鼻咽癌专委会主任委员;中国抗癌协会肿瘤放射治疗专委会副主任委员;国家肿瘤质控中心放射治疗质控委员会副主任委员;中国医院协会肿瘤医院管理分会常委;中国医师协会住院医师规范化培训放射肿瘤科专业委员会副主任委员;四川省西部放射治疗协会名誉会长;四川省医学会肿瘤医学专委会主任委员;四川省医学会放射肿瘤专委会主任委员;四川省抗癌协会理事长;四川省药品安全专家委员会风险评估与控制分委员会主任委员;四川省人工智能联盟副主席;《中华放射肿瘤学》杂志副总编;《肿瘤预防与治疗》杂志主编;《肿瘤放射治疗学》副主编;《Reports of Practical Oncology and Radiotherapy》杂志编委。从事放射治疗 30 余年,是全国著名的中青年放射肿瘤学家。共发表论文 200 余篇,SCI 收录论文 20 余篇。承担国家课题 10 余项,其中国家自然科学基金 3 项。曾获四川省科技进步二等奖 2 项,三等奖 3 项;四川省医学科技一等奖 2 项。



[专家简介] 王卫东,教授、主任医师,博士生导师,四川省政府学术技术带头人,现任四川省肿瘤医院(电子科技大学医学院附属肿瘤医院)放疗中心副主任,四川省肿瘤医院研究所副所长;担任中华医学会放射肿瘤治疗学分会放射生物学组副组长,中国抗癌协会鼻咽癌专委会常委,中国抗癌协会肿瘤防治科普专委会委员,中国医药生物技术协会基因检测技术分会委员,中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会放射免疫专委会委员,中华医学会放射肿瘤治疗学分会放射免疫及鼻咽癌学组委员,中国生物物理学会辐射与环境专委会委员,四川省抗癌协会鼻咽癌专委会主任委员,四川省抗癌协会肿瘤标志物专委会副主任委员,四川省医学会肿瘤学专委会常委,四川省医学会放射肿瘤专委会委员,四川省医学会转化医学专委会

委员。多家 SCI 专业期刊的编委和审稿人。负责国家科技部重点研发课题 1 项、四川省精准医学重大专项 1 项,以及多项国家自然科学基金和省部级课题,以第一作者或通讯作者发表学术论文 60 余篇,SCI 论著 40 篇;培养博士、硕士研究生 20 余名,获四川省科技进步二等奖 1 项、四川省医学科技一等奖 1 项。

基于大数据和 5G 的智慧放疗:已来的将来*

王卫东,郎锦义[△]

610041 成都,四川省肿瘤医院·研究所,四川省癌症防治中心,电子科技大学医学院 放射肿瘤学四川省重点实验室

[摘要] 新一轮科技革命为百年放疗提供了新的发展机遇,传统放疗的临床难题将逐步得到解决。基于大数据分析的影像组学和临床跨组学技术将为肿瘤诊断和风险分层、放疗靶区定义、自适应放疗、副作用预判,以及随访和疗效评估带来新的解决方案。5G 平台将真正突破时空限制,实现远程同步放疗;零延迟将推动放疗做到“查打一体”,引领放疗从智能向智慧的转化,提高放疗前沿技术的可及性。

[关键词] 放射治疗;大数据;5G 通讯技术;影像组学;临床跨组学

[中图分类号] R730.55 **[文献标志码]** A doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.01.001

[收稿日期] 2020-11-06 **[修回日期]** 2020-12-10
[基金项目] * 国家科技部重点研发计划(编号:2017YFC0113904);四川省重点研发计划(编号:2017SZ0004、2015SZ0053)

[通讯作者] [△]郎锦义,E-mail:langjy610@126.com

引文格式: Wang WD, Lang JY. Smart radiotherapy based on big data and 5G: The future that has come[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(1): 1-5. [王卫东,郎锦义. 基于大数据和 5G 的智慧放疗:已来的将来[J]. 肿瘤预防与治疗,2021,34(1): 1-5.]

Smart Radiotherapy Based on Big Data and 5G: The Future That Has Come

Wang Weidong, Lang Jinyi

Radiation Oncology Key Lab of Sichuan Province, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Lang Jinyi, E-mail: langjy610@126.com

This study was supported by grants from Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China (No. 2017YFC0113904) and Science & Technology Department of Sichuan Province (No. 2017SZ0004, 2015SZ0053).

[Abstract] The new round of scientific and technological revolution provides new development opportunities for a century of radiotherapy, and the clinical problems of traditional radiotherapy will be gradually solved. Radiomics and clinical trans-omics based on big data analysis will bring new solutions to tumor diagnosis and risk stratification, radiotherapy target definition, adaptive radiotherapy, side effect prediction, follow-up and efficacy evaluation. The 5G platform will truly break through the limitations of time and space and realize remote concurrent radiotherapy; zero delay will promote radiotherapy to be 'integrated', leading the transformation of radiotherapy from intelligence to wisdom, and improving the accessibility of cutting-edge radiotherapy technologies.

[Key words] Radiotherapy; Big data; 5G; Radiomics; Clinical trans-omics

1 当前放疗的现状与挑战

近 30 年来,得益于物理、计算机、医学影像及互联网技术的迅猛发展,放射外科技术进步突飞猛进,成为肿瘤治疗的核心手段^[1]。从全球来看,肿瘤放射治疗呈现 5 个明显的趋势:1)放疗物理技术精度提高到亚毫米级,形成从软件到硬件的平台;2)放射生物学通过组学技术的发展,发现更多的基因组学特征来指导放疗计划的个性化照射;3)随着新的放射源不断步入临床,X 线、 γ 线等光子线束,质子、重离子等粒子线束形成多种组合用于患者治疗;4)由于功能成像技术的进步,治疗靶区越来越依靠多模态影像来确定,放疗计划从均匀的治疗剂量变成根据生物亚靶区的“剂量雕刻”;5)“放射基因组学”形成了从理论和模型研究到临床研究,特别是临床 II/III 期的研究。

然而,由于软件系统和临床应用研究不足,没有相关的平台能够对数据进行跟踪,无法形成完整的临床路径,不能对新技术形成可执行的临床方案。虽然基因组、蛋白质等组学技术逐步进入临床,但在肿瘤放疗敏感性分类方面尚未形成可靠的标准和知识框架,尤其是没有适合我国人群的分类标准,还不能有效地指导临床,做出精准化决策,获得最大效/

价比。

2 数据科学及数字技术带来的新机遇

大数据(Big Data)是指“无法用现有的软件工具提取、存储、搜索、共享、分析和处理的海量的、复杂的数据集合。”体量巨大、类型繁多、价值密度低和处理速度快是大数据的基本特征。数据可以跨越学科,成为共同的语言;数据流构成了整个世界,万事万物均参与了数据的处理。未来会是一个全新的甚至效率更高的数据处理系统,成为万物互联网。一切都是数据处理,全人类是一个数据系统,每个人是芯片。5G 技术最大的优势是“零延迟”,在医学中,哪怕 0.1 秒的延迟,也会带来病人生命危险。互联网发展历经了三个阶段:首先,信息互联解决了“信息不对称”的问题,信息不再被区隔。第二,5G 技术解决了万物互联问题。第三,区块链技术解决了价值互联问题。

基于 5G 和大数据的精准放疗将走向智慧决策、精准施治和精确评价,带来了新的机遇;5G 平台将真正突破时空限制,实现远程同步治疗;零延迟将推动放疗做到“查打一体”;实现增强智能,引领放疗从智能向智慧的转化(图 1)。



图 1 基于大数据和 5G 技术的智慧放疗

Figure 1. Smart Radiotherapy Based on Big Data and 5G

3 智慧放疗的策略和解决方案

放疗物理精准已达亚毫米级,超出临床实际需求。生物精准尚不能满足临床需求,亟待提高,是当前制约精准放疗发展的核心问题。随着工业化进入 4.0 时代,肿瘤放疗也从 2.0(物理精准)进入 3.0 时代(生物精准),其含义是:正确的时间,正确的肿瘤患者,正确的射线束以及正确的放射剂量和照射方式,以最小的代价获得最佳的治疗效果。打破上述限制尚需解决以下问题:1)肿瘤异质性导致治疗效果的多样性,对于肿瘤放射敏感性的精准分类可提高放疗的个性化和针对性;2)单模态影像无法全面提供肿瘤病灶和相关器官的解剖特征和生物特征,特别是早期肿瘤在传统的影像诊断中难以发现并且精确定位;3)不同剂量分割模式引起的生物学效应均不相同,对于患者个体,如何实施个性化的剂量分割,形成高效/价比的放疗方案;4)在治疗中,不仅肿瘤解剖位置、体积持续变化,放射敏感性也会改变。如何对放射敏感性准确追踪,适时调整治疗方案,是实施精确放疗的保证^[2]。

结合国际上相关进展和作者团队的前期研究经验,提出如下策略:1)制定基于功能影像特征和组学特征谱的肿瘤放射敏感性的分类体系;2)研究基于多模态影像组学的肿瘤靶区精准自动识别方法;3)针对不同功能影像表征和组学特征的肿瘤对不同剂量分割的放射敏感性,研究各类剂量分割的最佳选择,形成标准流程和临床方案;4)利用多模态功能成像技术,持续监控肿瘤变化,通过自适应放疗来实时调整治疗方案。

3.1 关键技术

3.1.1 临床跨组学技术

“临床跨组学”概念首先由复旦大学中山医院王向东教授提出,是一门结合分子多组学和临床表观学的新兴学科,对进一步了解疾病的分子机制,患者的治疗效果和预后有重要意义。临床跨组学是根据病理类型、临床表型和分子分型多组学相结合的原理,系统而全面地确定患者表型和多维分子之间的相互关系和作用,构建多组学网络核心元素的个体化网络。它的重要性在于它是一个全新的基于多组学特征设计的学科,为疾病治疗提供新的策略和手段。临床跨组学方法可更多用于发现、开发、建立临床表型和分子多组学网络的相关性,利用全基因组测序数据预测患者特征,确定特定疾病的个体表型,用遗传变异分析预测患者表型组学基因。

多尺度信息整合分析方法是解决临床跨组学数据处理的核心手段,将不同尺度的特征进行融合是关键环节。低层特征的优势在于分辨率更高,缺点是语义性较低,噪声较多。高层特征虽然克服了低层特征的不足,语义信息更强,但分辨率欠佳,对细节感知能力不够。如何将低层和高层特征有机融合,取长补短,是提高分割性能的基础。多尺度信息整合根据预测和融合的顺序,可分为早融合和晚融合两种类型。

3.1.2 数字化技术

影像组学是指高通量地从临床影像(MRI、CT、超声、PET 等)中提取海量影像信息,进行数据挖掘,提取病灶特征并建立数字模型。通过对体量巨大的影像数据挖掘,对病灶进行分析和预测^[3]。因而,影像组学本质上是视觉影像信

息转化为可以量化分析的数字特征。具体流程包括:1)影像数据的获取;2)病灶区域的标定;3)病灶区域的分割;4)特征的提取和量化;5)影像数据库的建立;6)分类和预测。

与 2G、3G 和 4G 移动网络相比,5G 网络的优势在于:1)峰值速率可达 Gbit/s,实现大数据量传输;2)时延低于 1 ms,利于远程同步控制操作;3)网络容量超大,具有千亿设备的连接能力,利于万物互联;4)流量密度和连接数密度显著提高;5)系统协同化水平增强,可为多用户协同组网及网络间自动切换。区块链技术是一种按照时间顺序的分布式记账模式,数据不可更改且有很好的保密性。由于使用了密码学的方式保证了数据的安全,使用分布式节点共识算法来形成和更新结构数据,其自动化脚本代码构成的智能合约,可形成数据操作的一种特殊的分布式基础架构与算法。总之,区块链技术解决了信任问题,是数字化世界的底层支撑技术。因此,区块链技术的应用将有效解决“医疗信息孤岛”问题。

3.2 解决方案

3.2.1 诊断和风险分层 成像是治疗前初步分析的基本部分,可用于提取基于影像组学的特征。这些特征可以与临床数据如生存期、进展期、治疗反应或其他预后信息如 TNM 分期相关联。通过结合多种影像组学特征,创建预后分类器。“放射基因组学”一词已被用于描述基因变异与影像变化之间的相关性。由于影像组学特征最终来源于生理特性,因此组织定义遗传信息可能与其放射性基因表达相关联是合乎逻辑的。有证据表明某些影像组学特征与基因表达、突变状态或表观遗传变化相关。影像组学的第二层含义描述了遗传信息与辐射反应之间的关联。两者的结合构成了一个更有趣的研究领域。首先,预后遗传变化与影像组学特征的相关性可能会增加影像分类器的预测能力。其次,预后的影像组学特征可能有助于发现迄今未知的遗传因素。据我们所知,目前还没有任何研究侧重于这两个方面^[4-5]。

3.2.2 靶区定义 影像组学技术可为自动化靶区勾画奠定基础,从而减少医生个体间的差异。在最近的一项研究中,一种基于基因组学的图谱被用于肿瘤识别和自动分割。基于 11 名前腺癌患者的回顾性队列研究了 11 种基于 MRI 的放射组学特征,将影像组学分类应用于 12 位前腺癌患者靶区勾画,结果概率图显示与专家勾画靶区高度重叠。

局部增加对影像组定义的病变照射剂量而不是整个器官的照射,能够减少危险器官的理论剂量^[6]。类似的方法进行头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的靶区勾画,使用基于决策树的 K 临近分类器,创建多模态 PET/CT 纹理和强度特征。通过将每个体素定义为正常或异常,用于构建自动化勾画系统,与专业医师的勾画轮廓相比,勾画准确性很高^[7]。为了提高质量,组织病理学信息应该被用作金标准而不是专家勾画的靶区。此外,通过将影像组学特征和放疗计划与局部治疗失败图谱对应起来,可以识别高复发风险的亚靶区^[8-9]。

3.2.3 自适应放疗 基于大数据算法的影像分析对适应性放疗(adaptive radiotherapy, ART)概念有深切的影响。特别是对于放射治疗期间具有显著体积变化的肿瘤(例如:HNSCC),伴随患者体重减轻或肿瘤病灶移动,维持放疗计划的适应性改变会增加治疗的准确性。这可以用于减少摆位边缘,导致较低的毒性或进一步的病灶剂量增加。重复的诊断成像是基础,尽管这会对资源造成很大的压力。或者,定期执行的图像引导可以用来提取合适的图像特征。然而,由于低对比度分辨率,运动伪影或器官变形,数据质量可能受到关注。初始研究表明,影像组学可以有效应用于图像引导 CT 的分析。一种更有前途的方法是目前正在临床上探索的 MR 引导放射治疗。由于优异的软组织分辨率,功能成像,“在线成像能力”以及没有额外的辐射剂量, MRI 可能将 ART 提升到另一个新的水平。“自适应靶区勾画系统”可以用影像组学分类来识别肿瘤靶区。同时,基于影像组学的模型可以检测治疗过程中的肿瘤动态变化,用于自适应放疗^[10-11]。

3.2.4 治疗副作用预判 影像组学特征也被用于预测治疗相关毒性。在一项回顾性研究中,随机选择的放疗前和放疗后 CT 扫描的肺部感兴趣区域(region of interest, ROI)的 CT 强度和纹理特征与放射剂量图和放射性肺炎的发展相关,总共有 12 个特征显示与肺炎有显著相关性。在鼻咽癌患者中也出现类似的结果,预测与口腔干燥症有关的腮腺体积减少,这些研究表明影像组学有预测治疗毒性的作用^[12-13]。

3.2.5 随访和疗效评估 对于不同的问题,如评估治疗反应的随访成像,影像组学的分析甚至可能超过放射科医师的评估。影像组学对肿瘤的认识和治疗损伤的判断往往优于专家的平均水平。在医生

中,表现的变异性很大,但训练有素的医生仍会有优异的表现。通过将影像组学与专家经验相结合,可以获得更好的结果^[6]。

总之,数据算法的进步,深度学习、增强学习、迁移学习、群体学习、联邦学习等逐渐用于大数据的挖掘。算力的提高,包括超级计算、量子计算等将大大提升计算效率和速率。这些技术突破将引领精准放疗走向智慧放疗,总体发展趋势是:生物智能是根本,人工智能是助手,人机合作是未来。

[参考文献]

- [1] Nagata Y, Kimura T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(5):405-409.
- [2] Ding C, Saw CB, Timmerman RD. Cyberknife stereotactic radio-surgery and radiation therapy treatment planning system [J]. *Med Dosim*, 2018, 43(2):129-140.
- [3] Patterson EA, Whelan MP. A framework to establish credibility of computational models in biology [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2017, 129:13-19.
- [4] Peeken JC, Nüsslin F, Combs SE. "Radio-oncomics": The potential of radiomics in radiation oncology [J]. *Strahlenther Onkol*, 2017, 193(10):767-779.
- [5] Peeken JC, Bernhofer M, Wiestler B, *et al.* Radiomics in radiooncology - challenging the medical physicist [J]. *Phys Med*, 2018, 48:27-36.
- [6] Leijenaar RT, Carvalho S, Velazquez ER, *et al.* Stability of FDG-PET radiomics features: An integrated analysis of test-retest and inter-observer variability [J]. *Acta Oncol*, 2013, 52(7):1391-1397.
- [7] Apolle R, Appold S, Bijl HP, *et al.* Inter-observer variability in target delineation increases during adaptive treatment of head-and-neck and lung cancer [J]. *Acta Oncol*, 2019, 58(10):1378-1385.
- [8] Leijenaar RT, Bogowicz M, Jochems A, *et al.* Development and validation of a radiomic signature to predict HPV (p16) status from standard CT imaging: A multicenter study [J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1086):20170498.
- [9] Wu J, Tha KK, Xing L, *et al.* Radiomics and radiogenomics for precision radiotherapy [J]. *J Radiat Res*, 2018, 59(suppl_1):i25-i31.
- [10] Verma V, Simone 2nd CB, Krishnan S, *et al.* The rise of radiomics and implications for oncologic management [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(7):dix055.
- [11] Zhu T, Das S, Wong TZ. Integration of PET/MR hybrid imaging into radiation therapy treatment [J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2017, 25(2):377-430.
- [12] Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics [J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(13):R150-66.
- [13] Dhingra VK, Mahajan A, Basu S. Emerging clinical applications of PET based molecular imaging in oncology: The promising future potential for evolving personalized cancer care [J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2015, 25(4):332-341.