

影像组学在肾细胞癌中的研究进展*

余翔玲 综述,郭大静[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院放射科 400010)

[摘要] 影像组学作为一种探索肿瘤潜在生物学行为的研究方法,因其可无创、重复评估肿瘤内部异质性而备受关注,为实现肿瘤的精准诊断、预后预测、疗效评估,以及为患者制订个体化的治疗方案等提供了新的机遇,近年来影像组学在肾肿瘤中也得到广泛应用。本文旨在对影像组学概况及其在肾细胞癌中的研究进展进行综述。

[关键词] 肾肿瘤;癌;肾细胞;影像组学;研究进展

[中图分类号] R737.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)13-2206-05

Progress of research on radiomics in renal cell carcinoma*

YU Xiangling, GUO Dajing[△]

(Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] As a research method to explore the potential biological behavior of tumors, radiomics has attracted much more attention for its noninvasive and repeatable evaluation of intra-tumor heterogeneity. It has provided new opportunities for the realization of accurate diagnosis, prognosis prediction, efficacy evaluation and the development of individualized treatment for patients. In recent years, radiomics has been widely used in renal tumors. This article aimed to review the general situation of radiomics and its research progress in renal cell carcinoma.

[Key words] kidney neoplasms; carcinoma, renal cell; radiomics; research progress

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)在肾脏恶性肿瘤中占 80%~90%^[1],其病死率在泌尿系肿瘤中居首位。影像学检查在 RCC 的诊断、术前评估、手术方案的制订及疗效评估中发挥了重要作用,但传统的影像学检查主要反映肿瘤的形态及功能改变,尚不足以对不同病理类型的 RCC 进行鉴别,也不能反映肿瘤内部的异质性。在当前精准医疗的环境下,通过影像组学能够获得肉眼无法观察到的病灶内部特征,通过高通量数据信息进行深层次的挖掘,为实现肿瘤的精准诊断、预后预测、疗效评估,以及为患者制订个体化的治疗方案等提供了新的机遇^[2]。近年来,影像组学在 RCC 中的应用也引起了越来越多学者的关注,本文就影像组学概况及其在 RCC 中的研究进展作一综述。

1 影像组学概述

2012 年,荷兰学者 LAMBIN 首次对影像组学进行了定义,即高通量地提取海量医学图像定量特征,选择最具相关性的特征并分析其与疾病性质、治疗结

果等的关系,最终将影像学特征纳入预测模型,提供准确的风险分层^[3]。影像组学相比传统影像学检查方法而言,可以提取大量无法通过肉眼识别的定量特征,其处理流程包括以下几个方面。

1.1 图像采集

超声成像、CT、正电子发射计算机断层显像(PET-CT)及磁共振成像(MRI)等作为图像主要来源,高质量、标准化的影像学图像是保证数据准确性和可重复性的决定因素。

1.2 图像分割

采用自动、半自动或手动勾画的方法在图像上感兴趣区(region of interest, ROI)进行逐层或单层勾画,对图像进行分割。为确保对肿瘤边界勾画的准确性,目前手动勾画仍是较为常用的准确方法。

1.3 特征提取

影像组学特征从训练集中提取,并在独立验证集中进行验证以减少过度拟合。提取的特征主要包括位置/形状/边缘、一阶(二阶)纹理及更高阶的统计特

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81971608)。 作者简介:余翔玲(1991-),在读硕士研究生,主要从事直肠癌研究。 [△] 通信作者, E-mail:guodaj@163.com。

征。有研究认为,高阶特征及二阶纹理特征能在一定程度上反映肿瘤内部异质性,有望为提高肿瘤诊断效能及预测治疗反应提供有效信息^[4]。

1.4 特征的筛选与量化

为了避免过度拟合的情况,通常需要通过降维技术对海量特征值进行筛选,最终选择最有价值的特征子集。常用的降维方法包括 logistics 回归模型、LASO 回归模型及支持向量机(support vector machine, SVM)模型等。

1.5 建立预测模型及数据分析

筛选最优特征值后,通过机器学习的方法与临床数据相结合,建立诊断、预测预后及疗效评估等临床相关模型,并对其进行验证,其中 logistics 回归模型因具有较高的稳定性,是更为常用的一种分类器。常用的验证方法主要包括交叉验证、留一法等。目前,大多研究运用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)作为定量衡量数值标准的指标^[5]。

2 影像组学在 RCC 中的应用

RCC 的发病十分隐匿,据报道,约 30% 以上的患者在初诊时就已经发生转移^[6],并且其对放化疗不够敏感,RCC 的标准治疗方案为根治性手术切除,但是存在较高的术后复发和转移的风险。因此,对 RCC 进行早期诊断、疗效及预后评估等相关研究十分重要。影像组学通过联合影像学特征与肿瘤特性(包括组织学、肿瘤分级、基因和分子表型等),为 RCC 早期诊断及建立预测模型提供了新的方法,在一定程度上弥补了传统影像的局限性,并可以帮助临床制订治疗计划及辅助临床决策。

2.1 影像组学在 RCC 诊断及鉴别诊断中的价值

肾脏肿瘤的早期诊断及鉴别诊断是影响患者生存和治疗的重要预后因素。鉴于治疗方式的不同(保守治疗、手术或消融),术前区分病变性质具有重要的临床意义。目前,肾脏良恶性肿瘤的确诊仍依赖于组织病理学活检,然而其有创性的特点及实体肿瘤在各方面表现出的时空异质性,限制了其临床应用及活检结果的准确性。在临床工作中,CT/MRI 是肾脏肿瘤鉴别诊断最常用的影像学方法,然而,对于某些肾脏良性肿瘤,如肾嗜酸细胞腺瘤(renal oncocytoma,RO)、乏脂型血管平滑肌脂肪瘤(fat-poor angiomyolipoma,fp-AML)等^[7],其部分影像学表现在一定程度上与 RCC 亚型相重叠,因此,仅借助现有影像检查方式获得的定性特征,临床医师对此类肿瘤的鉴别诊断仍有一定难度。影像组学作为一种无创、全面、定量的方法,克服了活检的缺点,能够有效地检测肿瘤的异质性。

有研究显示,基于直方图的评估有助于定量评价肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma,ccRCC)所

表现出的异质性,并可用以区分良恶性肿瘤。GAING 等^[8]利用体素内不相干运动对肾脏病变进行全病灶直方图分析,结果表明,灌注分数的峰度是可区分 RO 和 ccRCC 的唯一变量。另外还发现,峰度的平均值与标准差及灌注分数的组织扩散率能够用以区分 ccRCC 和 fp-AML。YU 等^[9]评估了纹理分析在鉴别肾脏肿瘤(包括各种 RCC 亚型和 RO)中的作用,研究发现直方图特征中偏度和峰度对 ccRCC 和 RO 的鉴别能力较高,AUC 值分别为 0.91 和 0.93,而中位数用于区分乳头状亚型和 RO,以及 RO 和其他肿瘤的 AUC 值分别为 0.99 和 0.92;在同一研究中,学者进一步证实了机器学习能够更好地识别肾脏肿瘤亚型,其区分透明细胞亚型、乳头状亚型与 RO 的能力较好,AUC 值分别为 0.93 和 0.99。另外,ZHANG 等^[10]联合标准差、熵、峰度等多种纹理特征鉴别 ccRCC 和非 ccRCC,AUC 值为 0.94,准确度为 87%,灵敏度为 89%,特异度为 92%。YAN 等^[11]研究表明,基于 CT 3 期增强图像的纹理分析可用于区分血管平滑肌脂肪瘤(angiomyolipoma,AML)、ccRCC 和乳头状癌(papillary renal cell carcinoma,pRCC),其准确度为 90.7%~100.0%。

NIE 等^[12]构建了影像组学列线图用于术前鉴别 fp-AML 与 ccRCC,研究表明影像组学列线图具有较好的辨别能力,其 AUC 值在训练集及验证集中分别为 0.896 和 0.949。LEE 等^[13]使用深度学习方法——AlexNet,其鉴别 fp-AML 和 RCC 的准确度为 76.6%;而 ZHOU 等^[14]采用自动提取高通量特征,避免了复杂的特征提取过程,并利用 3D 数据,获得了更高的诊断效能,准确度为 97%,AUC 值为 0.98。

SUN 等^[15]运用机器学习方法鉴别肾脏良恶性肿瘤,并与放射科医师比较,结果显示机器学习的鉴别性能更高,其区分肾癌各亚型与肾脏良性肿瘤(包括 AML 和 RO)的灵敏度为 73.4%~90.0%,特异度为 83.3%~91.7%。LI 等^[16]探讨了增强 CT 的定性特征联合机器学习鉴别嫌色细胞癌(chromophobe cell carcinoma,chRCC)与 RO 的价值,所运用的 5 种不同分类器均具有较高的诊断性能(准确度大于 89%,AUC>0.90),其中采用 SVM 模型对结合肾皮髓质期及实质期的特征进行分类,对于鉴别 chRCC 与 RO 的性能最高,准确度高达 94.5%,AUC 值为 0.964。

亦有相关研究针对肾癌少见病理类型的诊断及鉴别,SCHIEDA 等^[17]研究表明,肉瘤样肾细胞癌(一种恶性分化的 RCC,预后较差)的整体异质性特征,包括运行长度不均匀性和灰度不均匀性,明显大于非肉瘤样肾细胞癌。

2.2 影像组学在 RCC 病理分型及分级中的价值

ccRCC 是肾癌最常见和最具侵袭性的一个亚型,

占 RCC 的 70%~80%，其 5 年生存率为 44%~69%；另外，pRCC(14%~17%)和 chRCC(4%~8%)也较常见^[18]，预后相比 ccRCC 较好。临床上许多靶向药物主要针对 ccRCC，因此，术前明确 RCC 病理类型有助于指导临床用药。组织病理学分级是 RCC 肿瘤侵袭性和预后的独立预测因子^[19]，传统的 Fuhrman 分级是运用最广泛的一种分级系统，然而经皮肾穿刺活检对 RCC Fuhrman 分级的评价受到取样偏差的影响，使得术前对 RCC 生物侵袭性的识别具有挑战性。因此，术前应用无创技术对 RCC 进行分级评估亦引起了广泛的关注。

纹理分析被用来预测 RCC 组织学亚型和分级。GOYAL 等^[20]从 MRI 不同序列图像上提取特征，发现多个 MRI 纹理参数在鉴别 ccRCC 与非 ccRCC、高与低级别 ccRCC 方面显示了良好的诊断性能(AUC 值均高于 0.8)，其中基于 T2 加权成像(T2WI)的熵、基于扩散加权成像(DWI)的标准差、基于 T1 加权成像(T1WI)的偏度、基于表观扩散系数(ADC)的均值是区分 ccRCC 与非 ccRCC 的最佳纹理参数；在区分高、低级别 ccRCC 时，基于 DWI 的熵、基于增强扫描肾皮髓质期的均值具有较高的效能。DING 等^[21]研究结果显示，纹理特征在鉴别低、高级别 ccRCC 中具有较高的预测性能(AUC 值为 0.843)，并优于基于 CT 影像特征的预测性能。

KOCAK 等^[22]运用机器学习方法，在平扫 CT 图像上提取纹理特征鉴别低、高级别 ccRCC，结果显示，基于人工神经网络(ANN)算法的预测性能较高，AUC 值为 0.714，准确度为 81.5%。而 HE 等^[23]联合传统影像学特征及基于肾皮髓质期的纹理特征，获得更高的预测性能，其预测模型对于区分高、低级别 ccRCCs 的准确度高达 94.06%。此外，SHU 等^[24]研究显示，基于 CT 增强图像(联合肾皮髓质期及肾实质期)的影像组学模型用以鉴别低、高级别 ccRCC 的性能较好，AUC 值为 0.822。

2.3 影像组学在预测肿瘤生物学行为中的作用

近年来，偶发肾肿瘤的发病率逐年上升，其中大部分肿块小于或等于 4 cm^[25]，这些肿块中良性肿瘤约占 20%，其他多数则表现出缓慢的生长模式。而当肿瘤由低级别转变为高级别或在获得转移/局部侵袭能力之前，检测到这些变化将有助于早期干预。因此，采用一种非侵袭性的方法来进一步评估组织病理学和分子肿瘤特征在影像上的变化，以预测肿瘤早期生物学行为变化，对于这部分患者的治疗具有重要的价值。

近年来亦有相关研究显示，可以应用影像特征预测 ccRCC 的基因状态。一些学者提出在 ccRCC 中，许多基因如 SETD2、KDM5C、BAP1 和 PBRM1 等在

肿瘤的生物学行为中起到一定作用，并且与肿瘤疾病进展、预后不良等密切相关^[26-27]。KOCAK 等^[28]使用 ANN 机器学习算法评估了定量 CT 扫描纹理分析预测 PBRM1 突变的潜力，ANN 机器学习算法对 PBRM1 突变状态的正确分类率为 88.2%(AUC 值 0.925)，随机森林的正确分类率为 95.0%(AUC 值为 0.987)。KOCAK 等^[29]的另一项研究表明，基于机器学习的非增强 CT 纹理分析可作为预测 ccRCC BAP1 基因突变状态的一种潜在方法，其预测 ccRCC 伴有 BAP1 基因突变的准确度为 81.0%，预测 ccRCC 不伴 BAP1 基因突变的准确度为 89.1%。

此外，肿瘤的增殖、生长、转移及预后有赖于肿瘤血管生成。YIN 等^[30]试图通过对影像组学特征、血管内皮生长因子(VEGF)及肿瘤微血管密度(MVD)的表达进行相关分析，发现肿瘤血管生成与影像组学特征之间的关系，研究显示影像组学特征与 MVD 显著相关，同时还证明了，与从 Dixon 序列和 FDG PET 提取的纹理特征相比，从动态增强磁共振成像(dynamic contrast enhanced-magnetic resonance imaging, DCE-MRI)提取的特征值与 MVD 具有较强相关性。因此，影像组学在一定程度上，可以预测肾肿瘤的生物学行为，从而为指导临床决策、实现患者个体化治疗提供帮助。

2.4 影像组学在 RCC 疗效及预后评价中的应用

研究肿瘤的早期治疗反应对患者的治疗管理具有重要意义。在常规的临床实践中，影像学被用于监测接受全身治疗的患者的治疗反应。对于肿瘤患者的疗效评估，临床上通常将实体肿瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumour, RECIST)作为进展期 RCC 的疗效评估方法。然而，基于肿瘤大小来评估的 RECIST 存在一定缺陷，传统的基于大小的反应标准没有纳入反应的早期预测因子中，且仅通过大小测量可能不足以评估抗血管生成治疗的反应。此外，在开始治疗前预测治疗反应将是提供个性化用药的重要前提。目前，亦有相关研究运用影像组学方法，提取接受抗癌药物治疗患者的 RCC 图像特征，在肿瘤早期疗效、预后等方面为临床提供更多信息。

GOH 等^[31]应用 CT 成像的纹理分析评估使用酪氨酸激酶抑制剂治疗 2 个周期后的治疗反应，在基线和治疗 2 个周期后，通过在 CT 动脉期图像上勾画所有转移灶的 ROI，计算图像熵和均匀性的绝对变化和百分比变化。基线的熵和均匀性与进展时间显著相关。此外，还发现均匀性百分比变化是疾病进展时间的独立预测因子。

3 存在问题与前景展望

影像组学在 RCC 的诊疗中颇具潜力，但目前尚

处于探索阶段,影像组学作为一种新兴方法,其自身也存在许多问题,仍有一些局限性和挑战需要克服:(1)不同扫描仪器参数的变化、手动勾画 ROI 等都会影响模型的准确性和可重复性;(2)目前影像组学模型尚没有得到充分的临床验证,缺乏较好的临床适用性,且针对不同疾病的分析软件及所使用的研究方法尚未标准化;(3)研究的样本量较小,且存在一定的选择偏倚;(4)临床研究大多为单中心研究,缺乏交叉验证。与此同时,尽管影像组学在 RCC 的临床研究中已经取得了一定的进展,但由于相对其他恶性肿瘤(如肝癌、肺癌等),其临床研究热度较低,以及存在样本量较小等特殊性质,RCC 的影像组学研究尚未得到足够的重视且研究焦点相对局限,某些相关领域的研究目前尚不足,例如 RCC 抗癌药物治疗前的疗效预测,以及对肾脏复杂性囊性病变的良恶性鉴别等,这些对于患者治疗方法、手术方式的选择及生存、预后等均有较大的影响。

总之,影像组学结合肾肿瘤的影像学特征,从最初肿瘤的检出及良恶性鉴别到预测肿瘤分级、病理分型、预后分析再到准确的疗效评估,这些均为临床提供了更多、更详尽的信息,并有助于临床决策。在大数据时代,未来影像组学、人工智能、机器学习等将因具有可重复性、非侵入性及高效量化病变特征的优势,成为术前预测肾脏肿瘤病理生理及基因状态的良好途径,从而为实现精准化、个体化医疗创造条件,并为临床研究提供新的视角与方法,以进一步提高肾肿瘤的诊治水平。

参考文献

- [1] FERLAY J, STELIAROVA-FOUCHER E, LORTET-TIEULENT J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1374-1403.
- [2] 王敏,宋彬,黄子星,等. 大数据时代的精准影像医学:放射组学[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(6): 752-755.
- [3] 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): 441-446.
- [4] 张沂,张鑫,王睿,等. MRI 纹理分析对前列腺癌及 Gleason 分级的诊断价值[J]. *国际医学放射学杂志*, 2019, 42(3): 264-268.
- [5] PARRA N A, LU H, LI Q, et al. Predicting clinically significant prostate cancer using DCE-MRI habitat descriptors[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(98): 37125-37136.
- [6] FLANIGAN R C, YONOVER P M. The role of radical nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Semin Urol Oncol*, 2001, 19(2): 98-102.
- [7] WOO S, CHO J Y. Imaging findings of common benign renal tumors in the era of small renal masses: differential diagnosis from small renal cell carcinoma: current status and future perspectives[J]. *Korean J Radiol*, 2015, 16(1): 99-113.
- [8] GAING B, SIGMUND E E, HUANG W C, et al. Subtype differentiation of renal tumors using voxel-based histogram analysis of intra-voxel incoherent motion parameters[J]. *Invest Radiol*, 2015, 50(3): 144-152.
- [9] YU H, SCALERA J, KHALID M, et al. Texture analysis as a radiomic marker for differentiating renal tumors[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(10): 2470-2478.
- [10] ZHANG G M, SHI B, XUE H D, et al. Can quantitative CT texture analysis be used to differentiate subtypes of renal cell carcinoma? [J]. *Clin Radiol*, 2019, 74(4): 287-294.
- [11] YAN L, LIU Z, WANG G, et al. Differentiation from clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma by texture analysis on CT images[J]. *Acad Radiol*, 2015, 22(9): 1115-1121.
- [12] NIE P, YANG G, WANG Z, et al. A CT-based radiomics nomogram for differentiation of renal angiomyolipoma without visible fat from homogeneous clear cell renal cell carcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(2): 1274-1284.
- [13] LEE H, HONG H, KIM J, et al. Deep feature classification of angiomyolipoma without visible fat on renal cell carcinoma in abdominal contrast-enhanced CT images with texture image patches and hand-crafted feature concatenation[J]. *Med Phys*, 2018, 45(4): 1550-1561.
- [14] ZHOU L, ZHANG Z, CHEN Y C, et al. A deep learning-based radiomics model for differentiating benign and malignant renal tumors[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(2): 292-300.
- [15] SUN X Y, FENG Q X, XU X, et al. Radiologic-radiomic machine learning models for differen-

- tiation of benign and malignant solid renal masses: comparison with expert-level radiologists [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 214(1): W44-54.
- [16] LI Y, HUANG X, XIA Y, et al. Value of radiomics in differential diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma [J/OL]. *Abdom Radiol (NY)*. (2019-10-29) [2019-11-03]. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02269-9>.
- [17] SCHIEDA N, THORNHILL R E, AL-SUBHI M, et al. Diagnosis of sarcomatoid renal cell carcinoma with CT: evaluation by qualitative imaging features and texture analysis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204(5): 1013-1023.
- [18] LOPEZ-BELTRAN A, SCARPELLI M, MONTIRONI R, et al. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults [J]. *Eur Urol*, 2006, 49(5): 798-805.
- [19] MINARDI D, LUCARINI G, MAZZUCHELLI R, et al. Prognostic role of Fuhrman grade and vascular endothelial growth factor in pT1a clear cell carcinoma in partial nephrectomy specimens [J]. *J Urol*, 2005, 174(4 Pt 1): 1208-1212.
- [20] GOYAL A, RAZIK A, KANDASAMY D, et al. Role of MR texture analysis in histological subtyping and grading of renal cell carcinoma: a preliminary study [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(10): 3336-3349.
- [21] DING J, XING Z, JIANG Z, et al. CT-based radiomic model predicts high grade of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Eur J Radiol*, 2018, 103: 51-56.
- [22] KOCAK B, DURMAZ E S, ATES E, et al. Unenhanced CT texture analysis of clear cell renal cell carcinomas: a machine learning-based study for predicting histopathologic nuclear grade [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019(2019): W1-8.
- [23] HE X, WEI Y, ZHANG H, et al. Grading of clear cell renal cell carcinomas by using machine learning based on artificial neural networks and radiomic signatures extracted from multidetector computed tomography images [J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(2): 157-168.
- [24] SHU J, TANG Y, CUI J, et al. Clear cell renal cell carcinoma: CT-based radiomics features for the prediction of Fuhrman grade [J]. *Eur J Radiol*, 2018, 109: 8-12.
- [25] WEIKERT S, LJUNGBERG B. Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma: perspectives of primary prevention [J]. *World J Urol*, 2010, 28(3): 247-252.
- [26] LI L, MIAO W, HUANG M, et al. Integrated genomic and proteomic analyses reveal novel mechanisms of the methyltransferase setd2 in renal cell carcinoma development [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2019, 18(3): 437-447.
- [27] LI F, GUO P, DONG K, et al. Identification of Key biomarkers and potential molecular mechanisms in renal cell carcinoma by bioinformatics analysis [J]. *J Comput Biol*, 2019, 26(11): 1278-1295.
- [28] KOCAK B, DURMAZ E S, ATES E, et al. Radiogenomics in clear cell renal cell carcinoma: machine learning-based high-dimensional quantitative CT texture analysis in predicting PBRM1 mutation status [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 212(3): W55-63.
- [29] KOCAK B, DURMAZ E S, KAYA O K, et al. Machine learning-based unenhanced CT texture analysis for predicting BAP1 mutation status of clear cell renal cell carcinomas [J/OL]. *Acta Radiol (NY)*. (2019-10-21) [2019-11-03]. <https://doi.org/10.1177/0284185119881742>.
- [30] YIN Q, HUNG S C, WANG L, et al. Associations between tumor vascularity, vascular endothelial growth factor expression and PET/MRI radiomic signatures in primary clear-cell-renal-cell-carcinoma: proof-of-concept study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43356.
- [31] GOH V, GANESHAN B, NATHAN P, et al. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker [J]. *Radiology*, 2011, 261(1): 165-171.