

综述

影像组学对原发性肝癌
临床治疗预后评估的研
究进展*杜爽媚¹ 王欧成² 刘迎春²
刘勇^{2,*} 汪静³1.西南医科大学中西医结合学院
(四川 泸州 646000)2.西南医科大学附属医院磁共振室
(四川 泸州 646000)3.西南医科大学附属医院中医医院-国家中医临
床研究(原发性肝癌)基地肝胆病科
(四川 泸州 646000)

【摘要】影像组学是一种新兴的医学影像分析方法，可以通过深度挖掘MRI、CT或超声图像中的潜在信息，为临床诊疗提供更具体更客观的定量数据，在癌症诊断、预后预测和治疗反应评估等方面发挥着巨大的作用。本文就影像组学在评估原发性肝癌的治疗疗效和预后方面的研究进展进行综述。

【关键词】原发性肝癌；影像组学；预后评估

【中图分类号】R735.7；R730.7

【文献标识码】A

【基金项目】四川省科技厅重大专项中西医结合防治原发性肝癌关键技术研究
(2019YFS0018)2020-国家中医临床研究基地建设单位
科研项目(西南医大中医院[2020]33号)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.04.062

Research Progresses of Radiomics in
Evaluation of Clinical Prognosis of Primary
Hepatocellular Carcinoma*DU Shuang-mei¹, WANG Ou-cheng², LIU Ying-chun², LIU Yong^{2,*}, WANG Jing³.1.College of Integration of Traditional Chinese and Western Medicine, Southwest Medical
University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China2.Department of Magnetic Resonance Imaging, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated
to Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China3.Department of Hepatobiliary, National Traditional Chinese Medicine Clinical Research Base,
Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou
646000, Sichuan Province, China

ABSTRACT

Radiomics is an emerging medical image analysis method, which can provide more specific and objective quantitative data for clinical diagnosis and treatment through in-depth mining of potential information in MRI, CT or ultrasound images, and plays a huge role in cancer diagnosis, prognosis prediction and treatment response evaluation. This article reviews the progress of imaging omics in evaluating the therapeutic effect and prognosis of primary hepatocellular carcinoma.

Keywords: Primary Hepatocellular Carcinoma; Radiomics; Prognostic Evaluation

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PLC)是消化系统最常见的恶性肿瘤之一，肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为其主要病理类型，在所有PLC中约占90%。长期以来，我国肝癌的发病率和死亡率居高不下，严重威胁着患者的健康与安全，据统计^[1]，在我国常见恶性肿瘤的发病率中，肝癌位列第四，而在肿瘤致死病因中，肝癌位居第三。对于肝癌的早发现、早诊断、早治疗以及预后的评估，一直是困扰研究人员的难题。影像组学恰好可以打破这一困境，它能够提供更比传统影像学手段更客观的信息，也可以定量地、更详细地评估病变特征，为临床诊疗工作的开展提供更全面的帮助。研究报道^[2-5]，影像组学已经在肺癌、结直肠癌、肝癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的诊断及鉴别诊断、病理分期及临床分级、治疗方案决策及预后评估等方面取得了十分瞩目的成果。本文就影像组学在评估原发性肝癌的治疗疗效和预后方面的研究进展进行综述。

1 影像组学概述

影像组学是一种新兴的影像学分析方法，最初由荷兰学者Lambin于2012年提出^[6]，该方法通过从海量的医学影像数据中提取肉眼无法识别的深层影像特征，分析影像特征与临床数据之间的关系，以建立各种模型用于监测疾病的发生发展过程以及对不同治疗方式的反应。影像组学的工作流程包括多个步骤^[7]：图像采集、图像分割、特征提取、特征选择、模型构建和验证，之后还需要将构建出的模型放到训练集和验证集中进行调试和优化，并在外部队列上进行验证，最终获得针对不同患者群体的可靠模型。近几年出现的基于深度学习的影像组学算法，如卷积神经网络等，可以更全面、更有针对性地挖掘影像信息，为解决某些复杂的数据分析问题提供了新的方向。

已有多项研究证实影像组学方法具有巨大的临床应用价值。在颅脑肿瘤方面，机器学习算法可以用于鉴别胶质母细胞瘤与原发性中枢神经系统淋巴瘤^[8]。对于接受曲妥珠单抗新辅助化疗的HER-2阳性浸润型乳腺癌患者来说，影像组学评分系统是评估其无病生存期的独立生物标志物^[9]。而在肝脏疾病领域^[10-11]，影像组学方法不仅可以在术前无创地判别肝脏疾病的良恶性，还可以预测不同病理类型PLC的术后生存期。

2 影像组学对原发性肝癌不同治疗方式预后的评估

肝癌在不同国家和地区之间的发病率和死亡情况差异较大^[12]，但临床常用的肝癌治疗方式大多集中在手术切除、经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)、局部消融治疗、放射治疗、肝移植以及全身治疗。尽管近年来临床治疗技术有了一定提升，受肿瘤异质性、早期复发率高等因素的困扰，PLC患者的远期预后仍不乐观。因此，开发一个强有力的工具以辅助临床医生分析患者病情、评估采取某种方式治疗后患者的生存时间以及发生各种术后并发症的风险，是一项亟待解决的问题。

2.1 影像组学对肝癌手术治疗的预测评估 国家卫计委颁布的《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》^[13]指出，外科治疗是PLC患者获得长期生存最重要的治疗手段，肝功能良好且处于Ia-IIa期的PLC是手术切除的首选适应证，在谨慎评估、严格筛选的情况下，部分处于Ib-IIIa期的患者经手术切除病灶后也可以取得较好的治疗效果。但是，术后肝功能下降、肿瘤复发概率较高等情况仍然是临床的一大困扰。

在一项前瞻性研究中，Zhang等人^[14]分析了基于钆塞酸二钠增强MRI图像提取影像

【第一作者】杜爽媚，女，在读研究生，主要研究方向：磁共振诊断。E-mail: dushuangmei679@163.com

【通讯作者】刘勇，女，主任医师，主要研究方向：磁共振诊断。E-mail: 1909768139@qq.com

组学特征预测HCC患者手术后整体生存期的可能性，他们在肿瘤内部、瘤周组织及背景肝实质内分别勾画感兴趣区并提取影像组学特征，经统计学分析和筛选后构建预测模型，结果发现在初级队列中，融合了影像组学特征及巴塞罗那(BCLC)分期、肿瘤边缘欠光滑这两个临床特征的组合模型取得了最佳的预测性能，其一致性指数达到了0.92；验证队列中亦是如此，一致性指数为0.84。此外，该研究还发现从背景肝实质的感兴趣区中提取的影像组学特征在训练集和验证集中均展现出较好的预测性能，一致性指数分别达到了0.82和0.72，说明背景肝实质内影像组学特征的变化在预测HCC患者的生存期方面有一定的应用价值，还有可能提供与肿瘤复发和转移潜能有关的预后信息。不只是HCC，对于原发性肝内瘤样癌这种罕见且预后极差的肝脏恶性肿瘤，影像组学方法同样可以对其术后的总体生存率进行预测，并且有助于识别出手术切除病灶后收效甚微的高危患者^[15]。

值得注意的是，有相当一部分PLC是由肝硬化进展而来的，而肝硬化本身就是一种可以危及生命的严重疾病，受门静脉高压、凝血功能障碍、血小板减少以及营养不良等因素的影响，对肝硬化患者进行手术治疗的风险更高、难度更大^[16]。因此，对许多肝硬化合并肝癌的患者来说，手术切除癌灶的方法反而会使病情恶化。Zhu等人^[17]分析了101名肝硬化合并肝癌患者术前的钆塞酸二钠增强MRI图像，希望建立一个可以评估该类患者行肝大部分切除术后发生肝功能衰竭的风险的预测模型。研究者在肝胆期图像的背景肝实质内提取了61个影像组学特征，经过LASSO回归分析后筛选出最小强度(一阶)、均匀性(一阶)等5个纹理特征，再结合吲哚菁绿15分钟保留率建立了一个综合预测模型。结果显示，与临床预测模型(AUC: 0.810, 95%CI: 0.691~0.929)和单纯影像组学模型(AUC: 0.809, 95%CI: 0.713~0.906)相比，综合模型的预测性能更佳(AUC: 0.894, 95%CI: 0.823~0.964)，这为肝硬化合并HCC患者治疗方式的选择提供了新的参考，例如当发生术后肝衰竭的风险较高时，应避免行肝大部分切除术和射频消融术等局部治疗，而代之以经动脉化疗栓塞或放疗栓塞。

2.2 影像组学对肝癌TACE治疗的预测评估 TACE治疗利用了大多数肝脏恶性肿瘤均由肝动脉供血这一生物学特征，将治疗药物定向输送至肿瘤的供血动脉内，在不伤害周围正常肝实质的情况下，靶向杀伤肿瘤组织。不管是单独治疗还是联合应用，TACE在每个阶段的肝癌治疗中都有关键性作用^[18]。

Zhao等人^[19]认为基于治疗前增强MRI图像提取的影像组学特征可能是预测HCC患者对TACE治疗反应的潜在生物标志物。Guo等人^[20]经过研究后也证实结合影像组学特征与临床特征的复合模型可以有效预测HCC患者接受TACE治疗后的短期反应，且该模型可以进一步应用于临床决策，以减少不必要的TACE手术和经济负担。Meng等人^[21]回顾性分析了162例病灶不可切除的HCC患者接受TACE治疗前的增强CT图像，提取并筛选出6个影像组学特征，又结合肿瘤数量构建了影像组学-临床融合(combined radiomics-clinic, CRC)模型，用于预测患者的总体生存期。结果显示，与另外7个公认有效的预测模型相比，该CRC模型具有更高的预测性能，其在测试集和训练集中的一致性指数分别为0.73及0.70，证实该模型可以对肝癌患者行TACE治疗后的总体生存期进行有效预测，有助于临床医生筛选最适合接受TACE治疗的患者。

2.3 影像组学对肝癌局部消融治疗的预测评估 局部消融治疗是一种借助超声等影像技术的引导、采用化学或物理方法直接杀灭肿瘤组织的治疗手段，它包括多种不同类型，射频消融便是其中之一^[13]。文献显示，射频消融是一种安全有效的治疗3cm或更小HCC的方法^[22]，在射频消融术的治愈率和手术时间与手术切除相当的情况下，前者的住院时间更短、术后并发症的发生率更低^[23]。因此，近年来射频消融在小肝癌的治疗中得到了广泛应用。

Yuan等人^[24]利用HCC患者的增强CT图像及临床病理资料建立了一个综合预测模型，可以对接受射频消融治疗的HCC患者进行危险分层，预测早期复发的风险，以便临床医生采取最合适的随访和干预策略。增强MRI图像也有助于识别出进行射频消融治疗后复发风险高的HCC患者，为后续的疾病监测和进一步治疗提供指导^[25]。Horvat等^[26]研究发现，从MRI增强扫描平衡期图像

中提出的纹理特征可以用来确定哪些患者在接受射频消融治疗后最有可能获得持续完全缓解，而且归一化依赖不均匀性和依赖方差等二阶特征具有更高的判别性能。该研究还发现，与术后复发的患者相比，获得持续完全缓解的HCC患者的结节异质性反而更高，但其具体原因有待大样本研究进一步探索。

2.4 影像组学对肝癌放射治疗的预测评估 放射治疗有内照射和外照射两种类型，而立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)就是一种优越的外照射技术。研究发现^[27]，对于不适合切除或消融治疗的小肝癌患者，单独应用SBRT可能是一个很好的治疗选择，在治疗过程中是否结合TACE对生存期和不良反应并没有明显的影响。对于某些处于BCLC - A期但不能行手术治疗的HCC患者，SBRT甚至可以替代TACE取得较好的疗效^[28]。

门静脉肿瘤血栓形成(portal vein tumor thrombosis, PVTT)是HCC最严重的并发症之一，其发病率在44%-66.2%之间^[29]，并且有相当一部分患者在诊断为HCC时就已经发生了PVTT，这一情况与此类患者预后不良密切相关^[30]。Shui等^[31]认为SBRT这种新型放射治疗技术，可以作为HCC合并广泛门静脉肿瘤血栓形成患者的一线治疗。Wu等人^[32]为建立一个可以预测HCC合并PVTT患者行SBRT治疗后总体生存期的模型，先使用美国东部肿瘤协作组(ECGO)评分、PVTT类型、Child-Pugh分类、年龄、白蛋白及血红蛋白水平等6个临床特征进行预测，后又与短行程低灰度强调、归一化逆差矩等4个影像组学特征相结合建立综合预测模型并勾画诺模图，结果显示与单独使用临床特征进行预测(AUC: 0.761)相比，综合预测模型对总体生存期的预测效果更佳(AUC: 0.859)，说明影像组学特征可以有效地弥补临床特征的不足，二者结合后可以对此类患者行SBRT后的总体生存期进行较为准确的个体化预测。

3 肝癌不同治疗方式预测模型的交叉应用

在另一项回顾性研究中，Liu等人^[33]证实了基于HCC患者术前超声造影图像及深度学习策略建立的影像组学模型和诺模图，可以帮助临床准确预测早期或极早期HCC患者行射频消融术(RFA)或手术切除(SR)病灶后的无进展生存期，并治疗方式的选择进行优化。该研究纳入了419名HCC患者，首先根据治疗方式的不同将他们分为射频消融组(n=214)和手术切除组(n=205)，然后分别建立影像组学预测模型(R-RAF、R-SR)，结果显示两个模型都可以通过智能提取和学习超声造影图像中的大量时空特征来定量解释HCC动态行为的异质性。两个模型也都可以有效预测患者2年内的无进展生存期：对于RAF组，训练集和验证集中的AUC分别为0.820和0.815，而在SR组，AUC分别为0.863和0.828。该研究还发现年龄、血小板计数、肿瘤大小和影像组学特征是RAF组预后的独立预测因子，而SR组的独立预后因子包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)、肿瘤大小及影像组学特征，将以上因素进行整合后得到的两组诺模图在预测患者的PFS方面依然表现良好，但其预测精度与单纯的影像组学模型相比并没有明显的提高。而将两组预测模型及诺模图进行进一步交叉应用后发现，RAF组及SR组均有一部分患者(RAF组: 17.3%，SR组: 27.3%)如若换用另一种治疗方式，可以使其2年内无进展生存期的平均概率分别提高12%和15%。

4 总结与展望

目前，针对肝脏疾病的影像组学研究尚处于研究阶段，虽然多项研究已经证实影像组学手段在肝脏疾病的诊断及指导治疗方面有巨大的应用前景，但它的临床应用仍然面对着极大地挑战。首先，已知的多数研究均为回顾性研究，收集病例的过程中可能存在较大选择偏倚。另外，样本量较小也是一个突出问题，用有限的样本构建起的预测模型需要用庞大的数据进行验证。再者，因为扫描机器不同、缺乏标准化参数等因素，各个研究小组构建的模型在不同研究中心之间的重复性较差，使得模型难以大范围推广使用，其中，图像的异质性(如扫描层厚等)就可能是一个重要的影响因素^[34]。

综上所述,影像组学在肝癌的预后评估及鉴别诊断等方面拥有巨大的应用前景,多中心合作、大样本数据验证是其必然的发展趋势。在未来,影像组学可能会成为一种前瞻性工具,通过提供定量参数对肿瘤异质性和患者生存期做出客观评估^[35],临床医生也可以根据这些数据,为患者提供更完善的个体化的诊疗方案。

参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] LIU H, JIAO Z C, HAN W J, et al. Identifying the histologic subtypes of non-small cell lung cancer with computed tomography imaging: A comparative study of capsule net, convolutional neural network, and radiomics[J]. Quant Imaging Med Surg, 2021, 11(6): 2756-2765.
- [3] GRANATA V, FUSCO R, BARRETTA ML, et al. Radiomics in hepatic metastasis by colorectal cancer[J]. Infectious Agents and Cancer, 2021, 16(1): 39.
- [4] JIANG Y Q, CAO S E, CAO S L, et al. Preoperative identification of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma by XGBoost and deep learning[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2020, 147(3): 821-833.
- [5] WANG L Y, YANG W J, XIE X L, et al. Application of digital mammography-based radiomics in the differentiation of benign and malignant round-like breast tumors and the prediction of molecular subtypes[J]. Gland Surg, 2020, 9(6): 2005-2016.
- [6] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAR R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. European Journal of Cancer, 2012, 48(4): 441-446.
- [7] CARUSO D, POLICI M, ZERUNIAN M, et al. Radiomics in Oncology Part 1: Technical Principles and Gastrointestinal Application in CT and MRI[J]. Cancers, 2021, 13(11): 2522.
- [8] CHEN C Y, ZHENG A P, OU X J, et al. Comparison of Radiomics-Based Machine-Learning Classifiers in Diagnosis of Glioblastoma From Primary Central Nervous System Lymphoma[J]. Front Oncol, 2021, 10: 1151.
- [9] LENG L, BERNATZ S, MARTIN S S, et al. Iodine Map Radiomics in Breast Cancer: Prediction of Metastatic Status[J]. Cancers, 2021, 13(10): 2431.
- [10] LING W J, SHAO J Y, LIU W H, et al. Differentiating Hepatic Epithelioid Angiomyolipoma From Hepatocellular Carcinoma and Focal Nodular Hyperplasia via Radiomics Models[J]. Front Oncol, 2020, 10: 564307.
- [11] ZHANG J H, WANG X L, ZHANG L X, et al. Radiomics predict postoperative survival of patients with primary liver cancer with different pathological types[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(13): 820.
- [12] WONG MCS, JIANG J Y, GOGGINS WB, et al. International incidence and mortality trends of liver cancer: A global profile[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 45846.
- [13] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.
- [14] ZHANG Z, CHEN J, JIANG H Y, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI radiomics signature: Prediction of clinical outcome in hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(14): 870.
- [15] TANG Y Y, ZHANG T, ZHAO Y N, et al. Development and validation of a comprehensive radiomics nomogram for prognostic prediction of primary hepatic sarcomatoid carcinoma after surgical resection[J]. International Journal of Medical Sciences, 2021, 18(7): 1711-1720.
- [16] PECK-RADOAVLJEVIC M, ANGELI P, CORDOBA J, et al. Managing complications in cirrhotic patients[J]. United European Gastroenterology Journal, 2015, 3(1): 80-94.
- [17] ZHU W S, SHI S Y, YANG Z H, et al. Radiomics model based on preoperative gadoteric acid-enhanced MRI for predicting liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(11): 1208-1220.
- [18] HAN K, KIM J H. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(36): 10327-10335.
- [19] ZHAO Y, WANG N, WU J J, et al. Radiomics Analysis Based on Contrast-Enhanced MRI for Prediction of Therapeutic Response to Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 582788.
- [20] GUO Z, ZHONG N Y, XU X M, et al. Prediction of Hepatocellular Carcinoma Response to Transcatheter Arterial Chemoembolization: A Real-World Study Based on Non-Contrast Computed Tomography Radiomics and General Image Features[J]. Journal of Hepatocellular Carcinoma, 2021, 8: 773-782.
- [21] MENG X P, WANG Y C, JU S H, et al. Radiomics Analysis on Multiphase Contrast-Enhanced CT: A Survival Prediction Tool in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1196.
- [22] HIGGINS MCSS, SOULEN M C. Combining locoregional therapies in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Semin Intervent Radiol, 2013, 30(1): 74-81.
- [23] NG K K C, CHOK K S H, CHAN A C Y, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Br J Surg, 2017, 104(13): 1775-1784.
- [24] YUAN C W, WANG Z C, GU D S, et al. Prediction early recurrence of hepatocellular carcinoma eligible for curative ablation using a Radiomics nomogram[J]. Cancer Imaging, 2019, 19: 21.
- [25] ZHANG L, CAI P Q, HOU J Y, et al. Radiomics Model Based on Gadoteric Acid Disodium-Enhanced MR Imaging to Predict Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Curative Ablation[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 2785-2796.
- [26] HORVAT N, ARAUJO J D B, ASSUNCAO AN, et al. Radiomic analysis of MRI to Predict Sustained Complete Response after Radiofrequency Ablation in Patients with Hepatocellular Carcinoma-A Pilot Study[J]. Clinics (Sao Paulo), 2021, 76: e2888.
- [27] KIMURA T, AIKATA H, DOI Y, et al. Comparison of Stereotactic Body Radiation Therapy Combined With or Without Transcatheter Arterial Chemoembolization for Patients With Small Hepatocellular Carcinoma Ineligible for Resection or Ablation Therapies[J]. Technol Cancer Res Treat, 2018, 17: 1533033818783450.
- [28] SU T S, LIANG P, ZHOU Y, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy vs. Transarterial Chemoembolization in Inoperable Barcelona Clinic Liver Cancer Stage A Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Propensity-Matched Analysis[J]. Front Oncol, 2020, 10: 347.
- [29] ZHANG Z M, LAI E C H, ZHANG C, et al. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. International Journal of Surgery, 2015, 20: 8-16.
- [30] CHAN S L, CHONG C C N, CHAN A W H, et al. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(32): 7289-7300.
- [31] SHUI Y, YU W, REN X, et al. Stereotactic body radiotherapy based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis[J]. Radiat Oncol, 2018, 13: 188.
- [32] WU K, SHUI Y J, SUN W Z, et al. Utility of Radiomics for Predicting Patient Survival in Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombosis Treated With Stereotactic Body Radiotherapy[J]. Front Oncol, 2020, 10: 569435.
- [33] LIU F, LIU D, WANG K, et al. Deep Learning Radiomics Based on Contrast-Enhanced Ultrasound Might Optimize Curative Treatments for Very-Early or Early Stage Hepatocellular Carcinoma Patients[J]. Liver Cancer, 2020, 9(4): 397-413.
- [34] HU H T, SHAN Q Y, CHEN S L, et al. CT-based radiomics for preoperative prediction of early recurrent hepatocellular carcinoma: Technical reproducibility of acquisition and scanners[J]. La radiologia medica, 2020, 125(8): 697-705.
- [35] CARUSO D, POLICI M, ZERUNIAN M, et al. Radiomics in oncology, part 2: Thoracic, genito-urinary, breast, neurological, hematologic and musculoskeletal applications[J]. Cancers, 2021, 13(11): 2681.

(收稿日期: 2021-10-23)

(校对编辑: 谢诗婷)