

影像组学在肝细胞癌中的应用进展

汪雪怡¹, 李道俊^{2*}

¹三峡大学第一临床医学院, 湖北 宜昌

²宜昌市中心人民医院肿瘤科, 湖北 宜昌

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

肝细胞癌是原发性肝癌最常见的类型, 我国肝癌发病率及死亡率都处于较高水平, 严重威胁着人类的生命健康。影像组学利用计算机复杂的图像分析能力以及海量的医学成像数据, 为现代医学提供了强大的工具。影像组学将医学影像诊断和大数据技术相融合, 通过提取肉眼无法识别的图像特征, 客观量化病灶的特征变化及分布潜在规律, 为肝癌的诊断、分级、评估和预后提供依据, 为患者的个性化、综合性、精准性治疗提供辅助作用。本文简要介绍影像组学的概念及其在肝细胞癌领域的应用进展。

关键词

影像组学, 肝细胞癌, 诊断, 疗效评估

Advances in the Application of Radiomics in Hepatocellular Carcinoma

Xueyi Wang¹, Daojun Li^{2*}

¹The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang Hubei

²Department of Oncology, Yichang Central People's Hospital, Yichang Hubei

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Hepatocellular carcinoma is the most common type of primary liver cancer. The incidence and mortality of liver cancer in China are at a high level, which seriously threatens human life and health. Radiomics utilizes complex image analysis capabilities of computer and massive amounts of medical imaging data, providing a powerful tool in modern medicine. By integrating medical imaging diagnosis with big data technology, radiomics can objectively quantify the characteristic

*通讯作者。

changes and potential distribution of lesions by extracting image features that cannot be recognized by the naked eye, providing a basis for the diagnosis, classification, evaluation and prognosis of liver cancer, and providing an auxiliary role for the individualized, comprehensive and accurate treatment of patients. This article briefly introduces the concept of radiomics and its application in hepatocellular carcinoma.

Keywords

Radiomics, Hepatocellular Carcinoma, Diagnosis, Efficacy Evaluation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第六位常见的癌症,也是全球癌症相关死亡的第三大原因[1],也是中国男性癌症相关死亡的第二大原因和中国女性癌症相关死亡的第五大原因[2]。早期发现、早期诊断并早期治疗是改善 HCC 病人生存和预后的关键。但 HCC 起病时常无明显临床表现,多数患者确诊时已经处于肿瘤晚期,丧失根治性切除的机会或已有远处转移,晚期 HCC 生存期较短,预后极差[3][4],改善晚期 HCC 的治疗现状一直是临床中面临的难题。超声、CT、MRI 是目前对于肝癌的临床诊断、分期及治疗决策的选择的重要依据,但是往往受到影像医生的操作及临床经验等主观影响,存在一定局限性。近年来,影像组学发展迅速,不仅能够无创、全面地反映肿瘤的异质性,而且可以通过提取图像的纹理特征[5],在很大程度上减少诊断结果对影像医师个人经验的依赖性。本文围绕影像组学在肝细胞癌领域中的应用进展进行综述。

2. 影像组学概述

影像组学(Radiomics)的概念最早由荷兰学者 Lambin 等[6]在 2012 年正式提出,是一种将视觉影像资料转化为深层次的量化特征数据的方法,即从海量的影像图像中提取高通量的影像特征,使用自动化算法提取具有高度代表性的定量组学特征信息,有效解决因肿瘤异质性而导致的难以定量评估的问题,进而提高肿瘤早期诊断、疗效评估及预后预测的准确性。影像组学的建设及应用框架分为四部分:(1) 图像的获取及重建。(2) 感兴趣区域(Region of interest, ROI)的分割及绘制。(3) 影像组学特征的提取和量化。(4) 特征的选择与建模。而影像组学研究的最终目的是通过将影像组学特征纳入到治疗结果的预测模型中,提供相对准确的风险分级,并评估其对常用预测指标的价值[7]。这个目标的实现需要依靠对提取的图像特征进行提取与选择,然后分析所选特征与治疗结果的关系,最终建立预测模型用于指导临床诊断与治疗。

3. 影像组学在肝细胞癌鉴别诊断中的应用

影像组学能对肿瘤进行整体,无创,全面的评估[8],在鉴别诊断肝良性肿瘤及肝癌类型方面较传统检查手段更有优势。Huang 等[9]通过 CT 平扫图像利用支持向量机分类的方法鉴别肝脏良性肿瘤(80 例恶性肿瘤,84 例肝血管瘤),准确率为 81.7%,敏感度为 75.0%,特异度为 88.1%,该系统鉴别肝脏良性肿瘤具有较高的准确性。Wu 等[10]在影像技术对肝细胞癌和肝血管瘤进行鉴别的基础上,发现影像

组学对于肝癌类型的预测能力几乎与经验丰富的影像科医生相同。Yao 等[11]利用多参数超声成像和深度学习技术对 HCC 进行诊断并预测临床行为, 研究共建立 5 个影像组学模型: 肿瘤良恶性鉴别模型的 AUC 为 0.94 (95% 置信区间(Confidence interval, CI): 0.88~0.98), 恶性肿瘤类型(HCC 和其他)鉴别模型的 AUC 为 0.97 (95% CI: 0.93~0.99), 程序性死亡受体 1 (Programmed cell death protein 1, PD-1)预测模型的 AUC 是 0.97 (95% CI: 0.89~0.98), Ki-67 抗原预测模型的 AUC 为 0.94 (95% CI: 0.87~0.97), 微血管侵犯 (Microvascular invasion, MVI)的预测模型 AUC 为 0.98 (95% CI: 0.93~0.99)。说明基于肿瘤多参数超声影像的影像组学分析有助于肝脏肿瘤的诊断和临床预后的综合评价。有研究进行肝癌类型鉴别, 通过 MRI 影像提取影像组学特征参数并建立影像组学模型。结果显示性别(95% CI: 1.122~2.466)、乙型肝炎(95% CI: 1.515~3.686)、肝硬化(95% CI: 1.032~1.655)是鉴别肝内胆管细胞癌和混合型肝癌的影响因素($P < 0.05$) [12]。这些研究体现了机器学习和深度学习在肝癌鉴别诊断中的价值, 促进了影像组学的发展。

4. 影像组学在病理分级中的应用

影像组学还用于评估肝癌的病理特征, 肝癌的病理分级是影响肿瘤转移复发和患者生存率的重要因素[13]。研究表明, HCC 的病理分级是患者术后复发的影响因子之一, 高级别的 HCC 患者比低级别的 HCC 患者具有更高的肝内复发率[14]。Wu 等[15]基于 T1 加权和 T2 加权影像提取影像组学特征, 利用 LASSO 回归算法选择最有效的预测特征并构建预测 HCC 病理等级的影像组学模型, 成功将高级别及低级别肝癌进行分类。结果表明, 基于 MRI 的影像组学模型在高、低级别的 HCC 患者中存在显著差异($P < 0.05$)。Oh 等[16]研究发现, 动脉期 CT 图像上纹理由精细到粗糙量化的标准差(Standard deviation, SD)和正像素的均值(Mean of positive pixels, MPP)与 HCC 的组织学分级呈显著正相关($P < 0.05$)。这表明医学影像可以作为 HCC 患者病理等级的独立预测工具, 并可以提高临床因素的预测性能。

5. 影像组学在疗效评估中的应用

目前影像组学在 HCC 治疗中应用主要有两种: 一是基于治疗前影像预测治疗效果, 二是基于治疗后影像评估治疗效果。Peng 等[17]一项多中心研究利用残余 CNNs 建立预测模型, 通过基于 CT 图像的深度学习模型来预测 TACE 的治疗效果, 在训练集中, 预测模型对完全缓解、部分缓解、病情稳定和疾病进展的准确率为 84.3%, AUC 分别为 0.97、0.96、0.95 和 0.96。在其他两个验证集中预测准确率分别为 85.1% 和 82.8%。在一项对接受索拉非尼治疗的晚期 HCC 病人的研究结果表明[18], 治疗前获得的 CT 增强图像纹理特征可能有助于预测晚期 HCC 病人的总生存期(Overall survival, OS)。治疗前门静脉期的 HCC 熵值是细、中、粗纹理尺度下 OS 的独立预测生物标志物, 有助于预测索拉非尼治疗的晚期 HCC 病人的 OS。Sun 等[19]选取了 135 例来源于 I 期 PD-1/PD-L1 单药治疗临床试验的不同部位肿瘤病人, 使用治疗前增强 CT 影像训练机器学习算法, 建立基于 CT 影像的影像组学预测模型来分析预测肿瘤免疫细胞表达水平及 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗效果, 然后在 3 组来自不同多中心临床试验的验证数据集中予以验证。在癌症基因组数据库队列 119 例病人的验证数据集中验证了该算法的可靠性, 模型预测基因表达 CD8 细胞的效能达 0.67 (95% CI: 0.57~0.77)。这些纹理参数可以精确评估肝癌患者的预后, 进而帮助选择合适的治疗方案。

6. 影像组学在预测复发中的应用

先前已有研究表明肝癌微血管侵犯(Microvascular invasion, MVI)、组织分化等是其预后的重要因素[20]。多项研究表明, MVI 阳性患者的早期复发率和晚期复发率均高于 MVI 阴性者, 且总生存期和无进展生存期更短[21] [22]。早期 HCC 的首选治疗方法是手术切除但经常复发, 从 CT 或 MRI 中提取的影

像组学特征也可以预测 HCC 手术切除的预后。Zhou 等[23]从 HCC 患者的增强 CT 图像中提取影像组学特征,建立预测肝癌复发的影像组学模型,同时筛选术前与 HCC 复发的临床影响因素建立临床预测模型,结合影像组学特征和临床因素又建立综合预测模型,结果显示综合模型具有更高的预测性能,在传统临床因素中加入影像组学特征可显著提高预测肝癌复发的准确性。

肝移植是终末期肝癌患者最有效的治疗方式,而复发是影响肝移植术后疗效的主要因素[24]。因此,对肝移植患者的复发情况进行预测可以直接影响器官分配、手术术式和预后等。Ivanics 等[25]通过收集肝移植患者手术前的 CT 图像,通过影像组学与最大肝细胞癌体积建立预测模型对患者手术后复发进行预测,研究结果显示影像组学可以有效预测患者手术后复发。Guo 等人[26]基于 HCC 患者术前的肝动脉期 CT 图像提取影像组学特征,利用 LASSO-COX 回归选择最优的预测特征构建 COX 回归模型,融合影像组学特征和临床因素的组合模型显示出最优的预测性能,模型在测试集中的一致性指数(Concordance index, C-index)为 0.79 (95% CI: 0.62~0.96),校正曲线亦显示出较好的一致性($P = 0.164$)。

7. 影像组学在基因表型中的应用

随着基因组学的进步,影像组学与基因组学结合形成了影像基因组学。2007 年 Segal 等[27]首次研究了 HCC 肿瘤的基因表达模式与其影像学特征之间的相关性,研究人员从增强 CT 图像中提取影像组学特征,并将这些特征与肝癌基因标记的表达进行关联,大部分肝癌全球基因表达谱与其成像特征有系统的相关性,能够提供细胞增殖、肝合成功能和病人预后相关的信息,这项研究的结果提示了一种快速、无创的方法获取 HCC 肿瘤基因图谱的可能性。Saini 等[28]通过研究基因组学、放射组学和放射基因组学对癌症分子和影像学进行分析,对包括原发性肝癌在内的多种恶性肿瘤进行定性研究,确定恶性肿瘤的基因组中分子改变的特征与影像学的关系。Hectors 等[29]发现定性和定量 MRI 影像学特征与 HCC 免疫表型和基因组学特征显著相关,其中影像组学特征与 T 细胞(CD3)、巨噬细胞(CD68)和内皮细胞(CD31)的免疫组化标记物相关,也与 PD-L1 在蛋白水平上的表达和 PD-1 和 CTLA4 在 mRNA 的表达相关。

8. 总结与展望

目前,影像组学已经形成了一套完整的理论体系和技术框架,其在肿瘤的诊断、治疗策略的选择、疗效的预测和预后评估等方面显示出巨大的潜力。除了这些外,影像组学最重要的作用是有希望将实验结果应用到生命科学的基础医学当中,如预测 HCC 和表观遗传学、引起 HCC 和 ICC 不同病变的微环境等。

尽管如此,将影像组学的分析应用于临床之前仍存在以下挑战。首先,影像组学图像采集协议、分割方法、分析软件和扫描仪器方面不统一,且缺乏标准化,这可能导致在影像组学特征提取方面存在非生物因素的差异[30]。其次,现有的影像组学研究多为单中心回顾性研究,样本量小,所得结论缺乏广泛的验证。同时,受限于样本量不足,模型难以拟合疾病特征的真实状态,而过于复杂的算法也会增加过拟合风险,限制了其在前瞻性人群中的应用。未来应将研究流程规范化,进行多中心、大样本研究,应用高质量的前瞻性试验以及可重复性研究以推动影像组学在肝癌中的研究发展。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., et al. (2015) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] 黄辛. 复旦大学揭示全球不同地区肝癌发病模式[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(5): 497.

- [4] 赵荣荣, 邓永东, 袁宏. 236 例原发性肝癌患者流行病学及临床特点分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8): 1538-1542.
- [5] Cai, W.L. and Hong, G.B. (2018) Quantitative Image Analysis for Evaluation of Tumor Response in Clinical Oncology. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, **4**, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2018.01.002>
- [6] Lambin, P., Rios-Velazquez, E., Leijenaar, R., et al. (2012) Radiomics: Extracting More Information from Medical Images Using Advanced Feature Analysis. *European Journal of Cancer*, **48**, 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>
- [7] Avanzo, M., Stancanello, J. and El Naqa, I. (2017) Beyond Imaging: The Promise of Radiomics. *European Journal of Medical Physics*, **38**, 122-139. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.05.071>
- [8] Sherman, M. and Bruix, J. (2015) Biopsy for Liver Cancer: How to Balance Research Needs with Evidence-Based Clinical Practice. *Hepatology*, **61**, 433-436. <https://doi.org/10.1002/hep.27563>
- [9] Huang, Y.L., Chen, J.H. and Shen, W.C. (2006) Diagnosis of Hepatic Tumors with Texture Analysis in Nonenhanced Computed Tomography Images. *Academic Radiology*, **13**, 713-720. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2005.07.014>
- [10] Wu, J.J., Liu, A.L., Cui, J.J., et al. (2019) Radiomics-Based Classification of Hepatocellular Carcinoma and Hepatic Haemangioma on Precontrast Magnetic Resonance Images. *BMC Medical Imaging*, **19**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0321-9>
- [11] Yao, Z., Dong, Y., Wu, G., et al. (2018) Preoperative Diagnosis and Prediction of Hepatocellular Carcinoma: Radiomics Analysis Based on Multi-Modal Ultrasound Images. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 1089. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5003-4>
- [12] 夏金菊, 王添艺, 蔡权宇, 等. MRI 影像组学在混合型肝癌与肝内胆管细胞癌鉴别诊断中的应用[J]. 中国医学影像学杂志, 2023, 31(9): 945-949, 955.
- [13] Sasaki, A., Kai, S., Iwashita, Y., Hirano, S., Ohta, M. and Kitano, S. (2005) Microsatellite Distribution and Indication for Locoregional Therapy in Small Hepatocellular Carcinoma. *Cancer*, **103**, 299-306. <https://doi.org/10.1002/cncr.20798>
- [14] Ng, I.O., Lai, E.C., Fan, S.T., Ng, M.M. and So, M.K. (1995) Prognostic Significance of Pathologic Features of Hepatocellular Carcinoma a Multivariate Analysis of 278 Patients. *Cancer*, **76**, 2443-2448. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951215\)76:12<2443::AID-CNCR2820761207>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951215)76:12<2443::AID-CNCR2820761207>3.0.CO;2-F)
- [15] Wu, M., Tan, H., Gao, F., et al. (2019) Predicting the Grade of Hepatocellular Carcinoma Based on Non-Contrast-Enhanced MRI Radiomics Signature. *European Radiology*, **29**, 2802-2811. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5787-2>
- [16] Oh, J., Lee, J.M., Park, J., et al. (2019) Hepatocellular Carcinoma: Texture Analysis of Preoperative Computed Tomography Images Can Provide Markers of Tumor Grade and Disease-Free Survival. *Korean Journal of Radiology*, **20**, 569-579. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0501>
- [17] Peng, J., Kang, S., Ning, Z., et al. (2020) Residual Convolutional Neural Network for Predicting Response of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma from CT Imaging. *European Radiology*, **30**, 413-424. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06318-1>
- [18] Mulé, S., Thieffn, G., Costentin, C., et al. (2018) Advanced Hepatocellular Carcinoma: Pretreatment Contrast-Enhanced CT Texture Parameters as Predictive Biomarkers of Survival in Patients Treated with Sorafenib. *Radiology*, **288**, 445-455. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018171320>
- [19] Sun, R., Limkin, E.J., Vakalopoulou, M., et al. (2018) 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. *The Lancet Oncology*, **19**, 1180-1191. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30413-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30413-3)
- [20] Lee, S., Kim, S.H., Lee, J.E., Sinn, D.H. and Park, C.K. (2017) Preoperative Gadoteric Acid-Enhanced MRI for Predicting Microvascular Invasion in Patients with Single Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **67**, 526-534. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.04.024>
- [21] Li, Z., Lei, Z., Xia, Y., et al. (2018) Association of Preoperative Antiviral Treatment with Incidences of Microvascular Invasion and Early Tumor Recurrence in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surgery*, **153**, e182721. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.2721>
- [22] Wang, H., Wu, M.C. and Cong, W.M. (2019) Microvascular Invasion Predicts a Poor Prognosis of Solitary Hepatocellular Carcinoma up to 2cm Based on Propensity Score Matching Analysis. *Hepatology Research*, **49**, 344-354. <https://doi.org/10.1111/hepr.13241>
- [23] Zhou, Y., He, L., Huang, Y., et al. (2017) CT-Based Radiomics Signature: A Potential Biomarker for Preoperative Prediction of Early Recurrence in Hepatocellular Carcinoma. *Abdominal Radiology*, **42**, 1695-1704. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1072-0>
- [24] Taketomi, A., Fukuhara, T., Morita, K., et al. (2010) Improved Results of a Surgical Resection for the Recurrence of

- Hepatocellular Carcinoma after Living Donor Liver Transplantation. *Annals of Surgical Oncology*, **17**, 2283-2289. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0999-y>
- [25] Ivanics, T., Salinas-Miranda, E., Abreu, P., *et al.* (2021) A Pre-TACE Radiomics Model to Predict HCC Progression and Recurrence in Liver Transplantation: A Pilot Study on a Novel Biomarker. *Transplantation*, **105**, 2435-2444. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003605>
- [26] Guo, D., Gu, D., Wang, H., *et al.* (2019) Radiomics Analysis Enables Recurrence Prediction for Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation. *European Journal of Radiology*, **117**, 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.05.010>
- [27] Segal, E., Sirlin, C.B., Ooi, C., *et al.* (2007) Decoding Global Gene Expression Programs in Liver Cancer by Noninvasive Imaging. *Nature Biotechnology*, **25**, 675-680. <https://doi.org/10.1038/nbt1306>
- [28] Saini, A., Breen, I., Pershad, Y., *et al.* (2018) Radiogenomics and Radiomics in Liver Cancers. *Diagnostics*, **9**, Article 4. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9010004>
- [29] Hectors, S.J., Lewis, S., Besa, C., *et al.* (2020) MRI Radiomics Features Predict Immuno-Oncological Characteristics of Hepatocellular Carcinoma. *European Radiology*, **30**, 3759-3769. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06675-2>
- [30] Gillies, R.J., Kinahan, P.E. and Hricak, H. (2016) Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, **278**, 563-577. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>