

· 综 述 General review ·

影像基因组学及其在肝细胞癌中的应用

李 炜, 倪才方

【摘要】 精准医疗是医学发展的必然趋势,其本质是个性化医疗。肝细胞癌(HCC)具有高度异质性,是制约 HCC 精准治疗发展的重要原因之一。影像基因组学旨在通过关联肿瘤影像学特征与基因数据建立预测模型,有助于 HCC 患者分层管理。目前影像基因组学已应用于治疗胶质瘤、乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤。影像基因组学有望在 HCC 诊疗中发挥重要作用,如指导穿刺活检、制订个体化治疗方案、预测药物反应和预测介入治疗效果。该文旨在通过阐述 HCC 异质性与影像基因组学研究,探讨影像基因组学在 HCC 中的应用。

【关键词】 影像基因组学; 肝细胞癌; 介入放射学

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-01-0104-05

Radiogenomics and its application in managing hepatocellular carcinoma LI Wei, NI Caifang. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215006, China

Corresponding author: NI Caifang, E-mail: cjr.nicaifang@vip.163.com

【Abstract】 Precision medicine is an inevitable trend of medical development, and its essence is individualized medical treatment. Hepatocellular carcinoma (HCC) is highly heterogeneous, which is one of the important reasons that restrict the development of precise treatment for HCC. Radiogenomics aims to establish a predicting model by correlating the imaging characteristics with genetic data of tumor, which can be used to make the effective stratified management for HCC patients. At present, radiogenomics has already been used to manage some kinds of malignant tumors, such as glioma, breast cancer, lung cancer, etc. Radiogenomics is expected to play an important role in the diagnosis and treatment of HCC, such as guiding puncture biopsy, formulating individualized treatment scheme, predicting drug response, and predicting the effect of interventional therapy. The aim of this paper is to discuss the application of radiogenomics in managing HCC through expounding the heterogeneity of HCC and reviewing the research progress in radiogenomics. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 104-108)

【Key words】 radiogenomics; hepatocellular carcinoma; interventional radiology

随着 20 世纪 90 年代基因组学研究飞速发展,人们开始意识到癌症是一种基因疾病,并在基因水平研究人类疾病,以期根据肿瘤特定基因构成,制定出更加精准的癌症治疗方法^[1]。美国前总统奥巴马在 2015 年国情咨文中宣布精准医疗计划(Precision Medicine Initiative),精准医疗本质上就是个性化医疗。为了迎合精准医疗时代全新的治疗理念,诊断检查必须做到充分、全面、多层次。这要求检查不应

局限在单个致癌缺陷上,而应涵盖肿瘤基因与分子多样性,以做到对某一治疗的精准预测、精准指导及精准监测。影像组学与基因组学信息可以帮助其实现^[1-2]。

原发性肝癌(PLC)是最常见的恶性肿瘤之一,同时也是癌症相关死亡最主要原因之一。其中,肝细胞癌(HCC)是 PLC 中最常见的一种,全世界约一半 PLC 新增病例及死亡发生在中国^[3-5]。虽然有

DOI: 10.3969/j.issn. 1008-794X. 2020.01.021

基金项目: 江苏省“科教强卫工程”创新团队项目(3101030420000606)

作者单位: 215006 江苏 苏州大学附属第一医院介入科

通信作者: 倪才方 E-mail: cjr.nicaifang@vip.163.com

研究表明 HCC 早期发现并接受手术治疗可获得较好结局,尤其是 $< 2\text{ cm}$ 早期 HCC,5 年生存率远高于肿瘤较大者,但由于缺乏明显的早期症状和特异性生物标记物,HCC 常难以早期诊断^[4]。

目前 HCC 治疗方法繁多,除了传统外科切除和肝移植外,还包括消融治疗、经导管动脉化疗栓塞术(TACE)等多种介入治疗手段^[6]。然而基于分子标记物的 HCC 分类方案尚未常规应用于手术病理和临床治疗^[7],大大限制了对 HCC 的精准治疗。

随着医学成像技术、影像分析技术进步及高通量算法发展,影像学研究将迎来崭新一页。影像组学和基因组学相结合的影像基因组学(radiogenomics),势必会在 HCC 诊治过程中发挥重要作用,通过构建并验证影像基因组学模型实现更优化的患者分层管理,制订个体化治疗方案,预测治疗反应^[8]。

1 HCC 异质性

瘤内异质性被看作是肿瘤固有特征,越来越多研究认为瘤内异质性是影响治疗失败和肿瘤复发的关键因素^[9]。近期研究发现,HCC 是一种具有显著异质性的疾病,其异质性可表现为不同肿瘤或同一肿瘤不同部位的生长特点、细胞构成及分化程度不同。除了形态学与分化程度异质性,HCC 异质性还表现在免疫组化标记物与基因表达不同^[10-11]。此外,HCC 瘤内异质性与分化程度和增殖活动相关。有研究发现,瘤内异质性与肿瘤大小存在明显关联,在直径为 $3\sim 5\text{ cm}$ HCC 中瘤内异质性发生率为 64%,而在直径 $< 2\text{ cm}$ HCC 中瘤内异质性比例为 25%~47%^[12-13]。

Friemel 等^[10] 研究发现,瘤内异质性主要表现在形态学、免疫表型、CTNNB1 与 TP53 的基因突变 3 个方面。该研究在 87% (20/23) 肿瘤中观察到了形态学异质性,在 39% (9/23) 肿瘤中观察到免疫组化标记物表达异质性,且伴有形态学异质性;仅 22% (5/23) 肿瘤具有基因异质性,同时伴有形态学和免疫表型异质性。该研究进一步证实,随着肿瘤生长,瘤内异质性程度也会增加。

鉴于肿瘤异质性存在,临床实践中对不同肿瘤或同一种肿瘤不同个体,甚至同一个体肿瘤发展不同阶段,均应采用不同治疗方案。能否获得可全面反映肿瘤生物学行为和分子特征的信息,成为影响治疗效果的关键。为了寻找更加合适的肿瘤标记物,从而实现肿瘤早期诊断、更好地预测预后和治疗效

果,以基因表达为主的分子层次信息与影像学方法相融合的影像基因组学应运而生。

2 影像基因组学的发展

2.1 发展过程

“Radiogenomics”一词最早于 2002 年出现在《Radiotherapy & Oncology》期刊^[14],2003 年欧洲放射治疗与肿瘤学学会(ESTRO)年会上被再次提出^[15]。最初,影像基因组学主要指涉及患者遗传基因与其对放射治疗敏感性间关系的研究。之后,Segal 等^[16]学者将影像基因组学定义为一种建立基因表达谱数据与影像学特征相关联的新技术。

尽管影像组学(radiomics)与影像基因组学名称上十分相近,但两者研究内容大不相同。影像组学主要是从医学图像中提取定量信息,而影像基因组学主要涉及影像学特征与基因信息相关联研究^[17]。

影像基因组学标志着影像学从最初的解剖水平向基因水平的深入。影像基因组学研究中影像学图像反映了基因和分子水平变化结果,因此从影像学图像处理分析获得信息也可反映组织潜在表型和基因特征。影像基因组学主要研究对象是关联影像学特征与基因表达信息、基因突变及其它基因特征,深入了解肿瘤生物学性质并把握肿瘤固有的异质性,其最终目的是获得预测预后的影像学生物标记物,作为基因检测的替代物^[18]。

2.2 研究过程

影像基因组学研究过程主要可分为 3 个基本方面:①影像组学部分,包括图像采集、肿瘤分割、影像特征提取;②基因组学部分,包括基因组数据量化与分析;③计算部分,包括建立数据库、关联基因组与图像特征、验证结果^[19]。

在影像组学部分,第一步需要获得用于诊断和评估的高质量 and 标准化影像学图像。为获得更理想的分析结果,选择病例时应避免过于异质性。同时采集图像应尽量选择相同型号或相同类型扫描设备,并选择合理的扫描参数,如层厚、像素、管电压等^[20-21];第二步肿瘤分割,指利用现有手动、半自动和自动方法分割感兴趣区(ROI)。目前常用分割算法有图形切割法、活动轮廓法、区域生长法和水平集法等^[21]。虽然放射诊断医师手动勾画 ROI 可能存在观测者间差异,且人力成本和时间投入相对较高,但其仍被视为勾画 ROI “金标准”^[22-24]。

分割完成后,需从 ROI 提取影像学特征数据。基于统计划分,这些数据通常分为纹理特征、形态特

征和语义特征。纹理特征指由一幅图像导出的特征,通过各种数学方法提供图像不同灰度级相对位置信息,从而量化肿瘤异质性^[25];形态特征指通过计算 ROI 描述肿瘤特征(常用的有紧密度、三维直径、球形不均匀度、球形度、表面积、体积等),主要提供肿瘤三维大小和形状等相关信息,并不涉及肿瘤异质性;语义特征指常用于描述 ROI 的相关词汇,如尺寸、形状、位置、血管分布、毛刺和坏死等^[21-22]。

完成对影像学特征数据提取后,这些数据将会编译至一安全、可发掘的系统中,该系统由高通量微阵列分析获得,并与基因组学数据相关联。通过机器学习和统计分析建立影像学特征与基因组数据和临床数据间对应,进而建立影像基因组学模型。应用该模型预测特定图像信息的基因表达谱,进而对患者进行危险分层,制定个体化治疗方案,预测治疗反应。

3 影像基因组学在 HCC 中的应用

目前关于影像基因组学在脑胶质瘤、肺癌、肾癌等肿瘤中应用的报道较多,但在 HCC 中应用的报道仍较少^[26-28]。Segal 等^[16]2007 年报道发现 PLC 许多基因表达谱均与其影像学特征密切关联,28 个影像学特征不同组合可反映出包含细胞增殖、肝脏合成功能和患者预后等信息的大部分基因表达情况;还发现预测任意一个基因表达变化平均需要 3 个影像学特征,而任何情况下均不会需要超过 4 个影像学特征。在此基础上,可通过非侵入影像学手段反映人类 HCC 基因活动,使无创、连续且快速的分子分析应用于个体化医疗实践。

早前有研究也证实微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)是与 HCC 切除或肝移植后早期复发有关的主要危险因素^[29]。目前诊断 MVI 主要依靠组织病理学手段,临床应用较局限^[30]。因此,早期针对 HCC 影像基因组学的研究重点是应用影像学方法检测 MVI。Segal 等^[16]在研究中共发现 91 个与血管侵犯相关基因和 2 个关键影像学特征。此外,研究者们还将肿瘤侵袭能力、基因组数据和定性影像特征联系在一起^[16,31-32]。通过传统增强 CT 获取的图像可反映 HCC 基因表达,影像基因组学手段应用使得肿瘤影像学特征与其基因表达形成对应^[33]。Banerjee 等^[31]提出一基于增强 CT 的影像学标记物——影像基因组学静脉侵犯(radiogenomic venous invasion, RVI),与病理学 MVI 相对应。RVI 影像学特征主要包括内部动脉血供、环形低密度影以及

肿瘤与邻近肝实质过渡区域,这些特征在以往研究中被证实与血管侵犯基因相关联。在该研究中,RVI 可准确预测病理学 MVI,且术前增强 CT 图像中出现 RVI 与术后总体生存期较差和早期复发密切相关。

此外,Peng 等^[34]通过采集增强 CT 动脉期和门静脉期图像特征成功构建影像组学刻线图,用于术前预测乙型肝炎病毒相关 HCC 是否存在 MVI,并在训练集与测试集中均获得较高的准确度。Bakr 等^[35]也肯定增强了 CT 动脉期和门静脉期图像特征在预测 MVI 中的作用。Zhou 等^[36]则通过增强 CT 图像中提取的影像学特征建立影像组学标签,其预测 HCC 切除术后早期复发的灵敏度、特异度分别为 0.794、0.699;进一步研究发现将这一标签与临床因素结合,可显著提高预测的敏感度和特异度。由此可见,增强 CT 图像中提取的特征可作为一种无创、可重复的影像学生物标记物用于预测 MVI 和治疗效果,但仍需要大样本研究进一步验证。

4 影像基因组学在 HCC 介入治疗中的应用前景

介入分子影像学作为分子影像学的重要分支,在分子影像学靶向治疗间起到了重要的桥梁作用,有助于实现疾病精准靶向和个体化治疗^[37]。在此基础上,影像基因组学方法构建模型可应用于 HCC 介入治疗全过程,并能发挥穿刺活检指导、制定个体化治疗方案、预测药物反应,预测介入治疗效果等重要作用。目前获取肝内病灶组织标本的方法主要有手术切除和穿刺活检两种,对失去手术切除机会患者进行肿瘤组织病理和基因检测需要对靶病灶穿刺活检。传统穿刺取材策略重点是在肿瘤组织本身而非 HCC 生物学行为。此外,组织取材时若未充分考虑肿瘤异质性,则可能导致病理或基因检测结果无法全面反映肿瘤细胞构成和基因表达情况^[7]。为了更全面地反映肿瘤生物学行为,《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》强调应当多点取材^[6]。介入医师依据影像基因组学模型,可以更好地区分肿瘤内不同区域,并根据需要对特定组织选择性取材,提高诊断阳性率。

为了明确药物反应基因表达程序是否可与影像学特征相关联,Kuo 等^[38]选择 HCC 介入治疗中最常用的阿霉素进行研究,发现肿瘤边缘相关影像学特征与阿霉素反应转录程序、血管侵犯及肿瘤分期密切相关,较高的肿瘤边缘评分提示阿霉素抵抗转录程序、广泛血管侵犯及更差的肿瘤分期。

近来对 HCC 纹理分析的关注度逐渐增加,有研究者通过评估定量影像学特征预测 TACE 疗效,对患者进行分层管理。早期研究将 CT 纹理特征与手术切除和 TACE 治疗后生存期相关联。Park 等^[39]回顾性分析 132 个 HCC 病灶 TACE 术前 CT 图像,发现 CT 图像可用于预测 TACE 治疗 HCC 效果,其中动脉期增强更明显、灰度共生矩阵力矩更高、同质性更低、体积更小的肿瘤更易在 TACE 术后获得完全缓解,并认为肿瘤异质性增加可反映肿瘤形成过程中非成对血管数量和分布范围增加。

另一项初步观察性研究结果显示, TACE 术后病理学组织坏死与术前造影所示肿瘤明显强化和供血血管直径 $> 0.9 \text{ mm}$ 显著相关^[40]。还有研究通过比较 TACE 术前与术后 MRI 发现,术前 MRI 所示更高的表观弥散系数(ADC)也与术后肿瘤完全缓解和部分缓解紧密相关^[41]。除了传统 CT、MR 等手段获取图像外,有研究者采用术前 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 图像预测接受 ^{90}Y 栓塞治疗后患者生存情况,发现 ^{18}F -FDG PET/CT 中获取的影像组学标签可作为一独立预测因素反映接受 ^{90}Y 栓塞治疗患者生存期^[42]。这些研究证明影像学在优化患者与治疗方法选择方面,具有潜在的应用价值。

5 结语

影像基因组学在肿瘤治疗中具有可实时监测肿瘤状态并在时间与空间上更全面等优势。目前 HCC 基因图谱已阐明,并可通过检测 HCC 基因表达预测疗效。影像基因组学可将 HCC 患者影像特征、临床分期、生物学因子等进行整合,作为一种无创、方便、廉价、可定量、可重复的方法应用于临床上 HCC 治疗,并成为必然趋势。随着影像基因组学研究发展,有望在未来实现真正意义上的个体化治疗。

[参考文献]

- [1] 郑钧正. 从基因组学到放射组学的启示[J]. 医学研究杂志, 2016, 45: 1-4.
- [2] Chen C, He M, Zhu Y, et al. Five critical elements to ensure the precision medicine[J]. Cancer Metastasis Rev, 2015, 34: 313-318.
- [3] 魏矿荣,彭侠彪,梁智恒,等. 全球肝癌流行概况[J]. 中国肿瘤, 2015, 24: 621-630.
- [4] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 87-108.
- [5] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391: 1301-1314.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16: 635-647.
- [7] Friemel J, Frick L, Weber A. Intratumor heterogeneity in HCC[J]. Aging (Albany NY), 2015, 7: 350-351.
- [8] Lam A, Bui K, Hernandez Rangel E, et al. Radiogenomics and IR[J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29: 706-713.
- [9] Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, et al. Tumor heterogeneity in the clinic[J]. Nature, 2013, 501: 355-364.
- [10] Friemel J, Rechsteiner M, Frick L, et al. Intratumor heterogeneity in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21: 1951-1961.
- [11] 徐伟,李高峰,李权,等. 肝癌肿瘤异质性的临床新进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2016, 28: 84-86.
- [12] Kunihiro K, Sugihara S, Kojiro M. Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC[J]. Liver, 1987, 7: 18-26.
- [13] An FQ, Matsuda M, Fujii H, et al. Tumor heterogeneity in small hepatocellular carcinoma: analysis of tumor cell proliferation, expression and mutation of p53 AND beta-catenin[J]. Int J Cancer, 2001, 93: 468-474.
- [14] Andreassen CN, Alsner J, Overgaard J. Does variability in normal tissue reactions after radiotherapy have a genetic basis: where and how to look for it?[J]. Radiother Oncol, 2002, 64: 131-140.
- [15] Baumann M, Holscher T, Begg AC. Towards genetic prediction of radiation responses: ESTRO's GENEPI project[J]. Radiother Oncol, 2003, 69: 121-125.
- [16] Segal E, Sirlin CB, Ooi C, et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25: 675-680.
- [17] Smith CP, Czarniecki M, Mehravand S, et al. Radiomics and radiogenomics of prostate cancer[J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44:2021-2029.
- [18] Kuo MD, Jamshidi N. Behind the numbers: decoding molecular phenotypes with radiogenomics-guiding principles and technical considerations[J]. Radiology, 2014, 270: 320-325.
- [19] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges[J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30: 1234-1248.
- [20] Court LE, Fave X, Mackin D, et al. Computational resources for radiomics[J]. Transl Cancer Res, 2016, 5: 340-348.
- [21] 谢凯,孙鸿飞,林涛,等. 影像组学中特征提取研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33: 1792-1796.
- [22] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278: 563-577.
- [23] Rios Velazquez E, Aerts HJ, Gu Y, et al. A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen[J]. Radiother Oncol, 2012, 105: 167-173.
- [24] Mukesh M, Benson R, Jena R, et al. Interobserver variation in clinical target volume and organs at risk segmentation in post-parotidectomy radiotherapy: can segmentation protocols help?[J]. Br J Radiol, 2012,

- 85: e530-e536.
- [25] Castellano G, Bonilha L, Li LM, et al. Texture analysis of medical images[J]. Clin Radiol, 2004, 59: 1061-1069.
- [26] Seow P, Wong JHD, Ahmad-Annuar A, et al. Quantitative magnetic resonance imaging and radiogenomic biomarkers for gliomas characterisation: a systematic review[J]. Br J Radiol, 2018, 91: 20170930.
- [27] Alessandrino F, Shinagare AB, Bosse D, et al. Radiogenomics in renal cell carcinoma[J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44:1990-1998.
- [28] Lü J, Zhang H, Ma J, et al. Comparison of CT radiogenomic and clinical characteristics between EGFR and KRAS mutations in lung adenocarcinomas[J]. Clin Radiol, 2018, 73: 590.e1-590.e8.
- [29] Renzulli M, Buonfiglioli F, Conti F, et al. Imaging features of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma developed after direct-acting antiviral therapy in HCV-related cirrhosis[J]. Eur Radiol, 2018, 28: 506-513.
- [30] Iwatsuki S, Dvorchik I, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a proposal of a prognostic scoring system[J]. J Am Coll Surgeons, 2000, 191: 389-394.
- [31] Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2015, 62: 792-800.
- [32] Renzulli M, Brocchi S, Cucchetti A, et al. Can current preoperative imaging be used to detect microvascular invasion of hepatocellular carcinoma? [J]. Radiology, 2016, 279: 432-442.
- [33] Kuo MD, Yamamoto S. Next generation radiologic-pathologic correlation in oncology: Rad-Path 2.0[J]. Am J Roentgenol, 2011, 197: 990-997.
- [34] Peng J, Zhang J, Zhang Q, et al. A radiomics nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Diagn Interv Radiol, 2018, 24: 121-127.
- [35] Bakr S, Echegaray S, Shah R, et al. Noninvasive radiomics signature based on quantitative analysis of computed tomography images as a surrogate for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a pilot study[J]. J Med Imaging (Bellingham), 2017, 4:041303.
- [36] Zhou Y, He L, Huang Y, et al. CT-based radiomics signature: a potential biomarker for preoperative prediction of early recurrence in hepatocellular carcinoma[J]. Abdom Radiol (NY), 2017, 42: 1695-1704.
- [37] 朱海云,程永德,申宝忠. 介入分子影像学研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 1-6.
- [38] Kuo MD, Gollub J, Sirlin CB, et al. Radiogenomic analysis to identify imaging phenotypes associated with drug response gene expression programs in hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2007, 18: 821-831.
- [39] Park HJ, Kim JH, Choi SY, et al. Prediction of therapeutic response of hepatocellular carcinoma to transcatheter arterial chemoembolization based on pretherapeutic dynamic CT and textural findings[J]. Am J Roentgenol, 2017, 209: W211-W220.
- [40] Kwan SW, Fidelman N, Ma E, et al. Imaging predictors of response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a radiologic-pathologic correlation[J]. Liver Transpl, 2012, 18: 727-736.
- [41] Lin M, Tian MM, Zhang WP, et al. Predictive values of diffusion-weighted imaging and perfusion-weighted imaging in evaluating the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 7029-7037.
- [42] Blanc-Durand P, Van Der Gucht A, Jreige M, et al. Signature of survival: a F-18-FDG PET based whole-liver radiomic analysis predicts survival after Y-90-TARE for hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2018, 9: 4549-4558.

(收稿日期: 2018-12-26)

(本文编辑: 边 倩)