

## ·综述 General review·

## 影像组学在肝细胞癌 TACE 中的应用进展

王 申, 李 红, 王 曦, 郭聿彭

【摘要】 影像组学是近年来研究肿瘤的个体化治疗、疗效评估和预后的新方向、新热点。其目的是通过将影像特征转化为可量化的数据特征达到探索成像组织病理及生理信息的目的。近年来已有多项研究将影像组学应用于 TACE 中。本文主要阐述了影像组学在 TACE 中的疗效预测、肝细胞癌的治疗方案制定及临床-影像组学联合模型预测 TACE 疗效研究进展,并总结了影像组学的优势及目前面临的难题,就其未来发展做出了展望与设想。

【关键词】 影像组学; 肝细胞癌; 经导管动脉化疗栓塞

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-08-0829-04

**Recent progress in the application of radiomics in transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma** WANG Shen, LI Hong, WANG Xi, GUO Yupeng. Department of Medical Imaging, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei Province 443000, China

Corresponding author: LI Hong, E-mail: 1741433022@qq.com

【Abstract】 For recent years radiomics has become a new direction and hot spot for the study of individualized therapy, efficacy evaluation and prognosis of tumors. The purpose of radiomics is to obtain the pathology and physiological information of imaging tissues by transforming image features into quantifiable data features. In recent years a number of studies have applied radiomics to transcatheter arterial chemoembolization(TACE). This paper mainly introduces the research progresses of radiomics in predicting the efficacy of TACE and in formulating the therapeutic scheme for hepatocellular carcinoma. The value of clinical-radiomics joint model in predicting the efficacy of TACE is discussed, and the advantages of radiomics and the difficulties faced at present are summarized. This paper also makes an outlook and vision for the future development of radiomics. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 829-832)

【Key words】 radiomics; hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization

中国临床肿瘤学会(CSCO)2020年发布的原发性肝癌诊疗指南中推荐Ⅱb期肝细胞癌患者接受经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)<sup>[1]</sup>,巴塞罗那临床肝癌分期标准(BCLC)亦指出,TACE可作为BCLC B期患者的一线治疗措施<sup>[2]</sup>。然而TACE的疗效具有显著的个体差异,目前尚未有合适的方法评估其预后。因此,找寻有效的方法对TACE疗效进行量化及对肝细胞癌的生物学特征进行评估对临床工作具有较大的指导意义。

## 1 影像组学与TACE的发展与应用

影像组学于2012年由荷兰学者Lambin等<sup>[3]</sup>首

次提出,是一种可将医学影像资料转化为高维可量化数据的方法。其融合了大数据技术与医学影像辅助诊断技术,可通过捕捉肿瘤瘤体本身及瘤周图像,将其转变为大量像素点的集合,进而分析肿瘤组织成分及周围组织环境,得到肿瘤的生物学特征,达到预测治疗后复发率及复发时间长短等目的。影像组学的一般步骤包括图像获取、感兴趣区(ROC)绘制、特征提取与量化筛选、数据库建立共享、个体数据分析<sup>[4]</sup>。ROC有手工和自动勾画两种方式,且各有优点;特征提取与筛选的常用方式包括Z-score标准化处理、最小绝对值收缩、10倍交叉验证等统计学方法,最终只选取少量特征进行模型

构建。常用的影像组学特征包括以下几类:基于肿瘤统计学方面的特征,如直方图中位数、高低对照等;基于形状或纹理的特征,如面积与体积之比、边缘光整或有毛刺等;基于图像灰度的特征,如基于灰度行程长度矩阵(GLRLM)的特征如相关信息度等<sup>[5]</sup>。

TACE 是目前最常用的肝癌介入治疗方法之一,通过经皮穿刺股动脉插管技术(Seldinger)将导管置入肿瘤供血血管进行 DSA 造影,并注入栓塞剂(标准用明胶海绵颗粒、DEB 等)和化疗药物(铂类、蒽环类、氟尿嘧啶、喜树碱类、吉西他滨),从而达到小范围精准化疗及阻断肿瘤血供双重目的<sup>[6-7]</sup>。TACE 客观疗效好,术后并发症较少,在治疗中期肝癌及部分晚期肝癌中有重要作用。

影像组学自提出以来逐步应用于肺癌<sup>[6]</sup>、结直肠癌<sup>[7]</sup>、乳腺癌<sup>[8]</sup>、肝癌<sup>[9]</sup>等疾病,对肿瘤的初步诊断、治疗过程中监测疗效及预测预后起到了及时有效的作用。自 2018 年 Kim 等<sup>[10]</sup>将 CT 影像组学应用于接受 TACE 治疗的肝癌患者以来,越来越多学者将影像组学应用于 TACE。以下简要介绍单独影像组学对 TACE 的疗效预测、影像组学指导肝细胞癌治疗方案制定及影像组学-临床资料联合模型对肝细胞癌 TACE 治疗后生存率的预测。

## 2 影像组学在 TACE 中的应用方法

### 2.1 单独影像组学预测 TACE 疗效

翁炜等<sup>[11]</sup>选取了 123 例 TACE 单一治疗的肝癌患者,拟建立基于 MRI 的影像组学模型预测 TACE 疗效。经过多种方法的数据处理,最终得到了 Correlation\_angle135\_offset4, InverseDifferenceMoment\_angle45\_offset4, stdDeviation, ClusterProminence\_angle135\_offset4, Inertia\_angle135\_offset4 共 5 个特征性纹理参数。通过比对术后复发情况发现,这些特征能够较为精准地与术后是否复发匹配起来,且训练组和验证组间基本无差异,说明基于 MRI 的影像组学能够较为准确地预测 TACE 的近期疗效。

Sun 等<sup>[12]</sup>使用了来自西门子和 UIH 公司的 5 台不同的 MR 机器进行了常规 T1WI、T2WI, 以及 T2 压脂、DWI(b=0 及 b=500)扫描,最终提取了各个序列中通过数据处理提取的共 1 597 个影像组学特征,建立了多参数 MRI 影像组学模型。他们将每个不同序列提取出的特征分别构成了单独模型,并将 1 597 个特征合成一个联合模型,两者进行对比验证,最终发现联合模型的效果强于单独模型,证明

基于 MRI 的多参数模型能够预测 TACE 的疗效且准确度优于单独模型。

Niu 等<sup>[13]</sup>回顾性分析了 2009 至 2016 年多次接受 TACE 治疗的患者,通过对 CT 增强动脉期的图像进行分析,提取了 8 个影像组学特征,并选择适当的阈值将影像组学特征进行量化并评分,将患者分为预后具有显著差异的高风险组和低风险组。选取的患者多年内接受 TACE 治疗均在 3~7 次,建立的 CT 影像组学模型不仅能直接用于预测 TACE 疗效,还间接证明了 TACE 的疗效具有显著个体差异,评估了患者的风险性。应用此种模型筛选出一部分 TACE 疗效不佳的患者,及时更换治疗计划,这对肝癌患者意义重大。

目前较多影像组学仍然基于 CT。除了 CT 快速、便捷等一般原因之外,还因为纹理特征是最早用于研究肿瘤的影像特征之一。早期实验目的大多仅限于判断肝脏占位的良恶性<sup>[14]</sup>。之后除了纹理特征,还通过从 ROC 提取的形态特征、直方图特征和基于 GLCM 特征来判断肝脏肿瘤的病理分型和预测某种治疗方法的疗效。此外,CT 图像中提取的影像组学特征主要是通过小波变换产生的。Chun 等<sup>[15]</sup>证实小波变换能够将同质性的正常组织和异质性的肿瘤组织区分开,基于小波变换处理的图像可用于疾病的诊断及疗效的预测。

### 2.2 利用影像组学选择治疗方案

Fu<sup>[16]</sup>等随机选择了影像资料和 1 年以上随访记录完整的接受肝切除术或 TACE 的肝细胞癌患者,使用基于 CT 的影像组学提取纹理特征和灰度特征来预测肝切除术或 TACE 疗效。主要的观察指标是无进展生存率(PFS),在实验中共提取出 607 个有效特征用以评估两种治疗方案的疗效。结果显示,在排除临床因素导致的差异后,部分患者的肝切除术和 TACE PFS 无明显差异,此时 TACE 因其创伤性小可以作为更优的选择。该实验进一步说明 TACE 的疗效具有个体差异性,用简单的 CT 图像帮助选择恰当的治疗方法对临床医生和患者都是事半功倍的。

### 2.3 影像组学与临床资料联合模型(CR)在 TACE 中的应用

除了用单纯的影像组学配合 TACE 进行术前预测和治疗方案选择外,影像组学与临床资料的联合在某些学者的研究中效果更为显著。Chen<sup>[17]</sup>等分别勾画了每个 TACE 患者治疗前瘤体和瘤周 CT 平扫、增强动脉期、门脉期和延迟期的共 8 个 ROC,并

通过数据处理之后得到了 18 个影像组学特征,另外对于临床资料如肝功能指标、甲胎蛋白(AFP)、肿瘤直径等,以每项指标的正常值为标准将其分为高于、低于正常值两组,最终构建了由 18 个影像组学特征(14 个来自于瘤体增强动脉期,3 个来自于瘤体平扫,1 个来自于瘤周动脉期)和 4 个临床指标(血 AFP 水平、BCLC 分期、肿瘤位置和动脉期明显强化)共同构成的 CR 模型。本实验的训练组和验证组的敏感度高达 94% 和 90%,这说明 CR 模型能更有效地预测 TACE 患者预后。

Meng 等<sup>[18]</sup>也建立了基于增强 CT 的 CR 模型,在得到的 6 个特征中,3 个来自于门脉期瘤体,1 个来自于门脉期瘤周,2 个来自于动脉期瘤周;临床资料选取肿瘤大小、血清 AFP 水平和肿瘤数目有较为显著的意义。在进一步的多变量 Cox 数据研究中发现,肿瘤数目在 4 个以上和 4 个以下时,CR 模型的预测效能差异较大,因此分别建立了肿瘤数小于 4 和 4 以上的 CR 模型。此实验将肿瘤数目单独作为分组标准,这也可能是模型准确率较高的原因之一。

Kim 等<sup>[10]</sup>通过建立单独影像组学模型、单独临床资料模型和 CR 联合模型并互相比较,得出了 CR 模型比单独模型准确率和敏感度更高的结论。在基于 CT 的影像组学方面选择了 4 个代表肿瘤的直方图特征、2 个形状纹理特征、5 个来自于 GLCM 的特征及 1 个基于图像强度大小区域矩阵的特征;临床资料方面,在多变量 Cox 回归分析中有意义的指标为肿瘤大小、血 AFP 水平及 Child-Pugh 评分。最终结果显示,CR 模型的有效率分别是单影像组学模型的 2.7 倍和单临床资料模型的 4.1 倍。

Song 等<sup>[19]</sup>也建立了临床、影像组学单独模型和 CR 模型,提取的临床指标包括 BCLC 分期、血 AFP、年龄、肿瘤形状、瘤周强化程度。影像组学方面,瘤体选取了 308 个特征,瘤周选取了 334 个特征。之后,将影像组学单独模型、临床资料单独模型和 CR 模型分别与验证组 CT 图像的增强动脉期和门脉期瘤体,门脉期瘤体周围 1 mm、3 mm 和 5 mm 的瘤周区域进行验证,最终不仅证明了 CR 组合模型的准确性强于单独模型,还发现了勾画动脉期瘤体为 ROC 时使用本 CR 模型效果最好。

以上 3 个实验提取的影像特征除了来源于 CT 平扫和增强动脉期,部分特征还来自于增强门脉期。动脉期肿瘤本体与正常肝组织的血流差异表现得最为明显,因此动脉期代表此种血供差异的影像特征最多<sup>[20]</sup>。门脉期时肝细胞癌的强化程度逐渐减

退,与正常组织差异减小,因此提取的特征较动脉期会更少,这可能与张小峰等<sup>[21]</sup>提到的 HCC 肿瘤微血管浸润有关。此外,门脉期还能提取到特异性影像组学特征的另一种原因可能是每个病灶都有不同的纹理特征,不同的纹理导致不同的血管生长,因此门脉期 HCC 实际上也是纹理、形状特征的一种体现。

相对于影像组学特征而言,临床资料更能强调患者的肿瘤负担,特别是血 AFP 水平和肿瘤的大小,这两个临床因素能够代表肿瘤对患者带来的生存负担程度。

### 3 结语

目前影像组学应用于肝癌 TACE 的研究较少,主要在于 HCC 本身的特质和影像组学面临的一些难题。首先,部分 HCC 呈浸润性生长,机器自动勾画 ROC 时难以判断肿瘤边界,人工勾画又存在较大的主观因素影响和差异,这就对准确勾画 ROC 造成了阻碍。瘤周区域对影像组学特征提取有影响主要是因为其成分与瘤体及正常肝组织都不尽相同。Chen 等<sup>[22]</sup>提出 HCC 的瘤周区域单核细胞和巨噬细胞较为丰富。在绝大多数的实验中,学者们排除了靠近肝内大血管、胆管和胆囊 Glisson 鞘的病变。有些肝癌病灶内有出血坏死,会影响此区域内影像组学特征的提取,这对最终的统计结果产生影响<sup>[23]</sup>,避开难以勾画的区域是目前较常用的方法。其次,影像组学目前仍然不完全成熟,每个学者采用的影像设备及图像算法不同,导致了其他学者无法验证及临床使用最终得到的模型<sup>[24]</sup>。除此之外,中国和西方国家的肝癌由于饮食习惯和地域差异并不完全相同<sup>[25]</sup>,这也是影像组学在肝癌研究方面较难有全球统一使用的模型的原因之一。不过目前尚未有研究对比不同病因导致的 HCC 其影像组学特征是否有差异。

目前全球有诸多前瞻性研究围绕 TACE 与免疫联合治疗肝癌。相对于 TACE 而言,免疫疗法创伤性小,且能够通过提高机体对化疗的敏感性而提高化疗效率。实验证实,仑伐替尼联合 TACE 能显著改善无法切除晚期 HCC 的预后,且安全性可靠<sup>[26]</sup>。

综上所述,影像组学可以术前预测 TACE 疗效,对患者治疗方案进行个体化指导,还可以和临床资料结合判断肝癌异质性。因此,认为影像组学应用于 TACE 是极具临床潜力的。



## [参考文献]

- [1] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial[J]. *Gut*, 2020, 69: 1492-1501.
- [2] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11: 317-370.
- [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: 441-446.
- [4] 苏会芳, 周国锋, 谢传森, 等. 放射组学的兴起和研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95: 553-556.
- [5] 胡文墨, 杨华瑜, 毛一雷. 基于人工智能的影像组学在肝脏疾病中的应用[J]. *中华普通外科杂志*, 2019, 34: 646-648.
- [6] Ferreira Junior JR, Koenigkam-Santos M, Machado CVB, et al. Radiomic analysis of lung cancer for the assessment of patient prognosis and intratumor heterogeneity[J]. *Radiol Bras*, 2021, 54: 87-93.
- [7] Creasy JM, Cunanan KM, Chakraborty J, et al. Differences in liver parenchyma are measurable with CT radiomics at initial colon resection in patients that develop hepatic metastases from stage II/III colon cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28: 1982-1989.
- [8] Tagliafico AS, Piana M, Schenone D, et al. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication[J]. *Breast*, 2020, 49: 74-80.
- [9] 孙跃军, 白洪林, 王栋, 等. 术前 T2 磁共振影像组学在预测介入治疗大肝癌近期疗效的研究[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28: 1036-1041.
- [10] Kim J, Choi SJ, Lee SH, et al. Predicting survival using pretreatment CT for patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: comparison of models using radiomics[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 211: 1026-1034.
- [11] 翁炜, 吕秀玲, 张倩倩, 等. 基于磁共振影像组学技术对肝癌经肝动脉化疗栓塞术后短期疗效的预后价值分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100: 828-829.
- [12] Sun Y, Bai H, Xia W, et al. Predicting the outcome of transcatheter arterial embolization therapy for unresectable hepatocellular carcinoma based on radiomics of preoperative multiparameter MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52: 1083-1090.
- [13] Niu XK, He XF. Development of a computed tomography-based radiomics nomogram for prediction of transarterial chemoembolization refractoriness in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27: 189-207.
- [14] Sheen H, Kim JS, Lee JK, et al. A radiomics nomogram for predicting transcatheter arterial chemoembolization refractoriness of hepatocellular carcinoma without extrahepatic metastasis or macrovascular invasion[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46: 2839-2849.
- [15] Chun SH, Suh YJ, Han K, et al. Differentiation of left atrial appendage thrombus from circulatory stasis using cardiac CT radiomics in patients with valvular heart disease[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31: 1130-1139.
- [16] Fu S, Wei J, Zhang J, et al. Selection between liver resection versus transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: a multicenter study[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10: e00070.
- [17] Chen M, Cao J, Hu J, et al. Clinical - radiomic analysis for pretreatment prediction of objective response to first transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10: 38-51.
- [18] Meng XP, Wang YC, Ju S, 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.
- [19] Song W, Yu X, Guo D, et al. MRI-based radiomics: associations with the recurrence-free survival of patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transcatheter arterial chemoembolization[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52: 461-473.
- [20] Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, et al. Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver[J]. *Radiology*, 1996, 200: 79-84.
- [21] 张小峰, 汪宇, 王文超, 等. 微血管侵犯在肝癌外科治疗中的临床意义[J]. *肝胆外科杂志*, 2017, 25: 7-10.
- [22] Chen DP, Ning WR, Li XF, et al. Peritumoral monocytes induce cancer cell autophagy to facilitate the progression of human hepatocellular carcinoma[J]. *Autophagy*, 2018, 14: 1335-1346.
- [23] Okonkwo UC, Nwosu MN, Ukah C, et al. The clinical and pathological features of hepatocellular carcinoma in Nnewi, Nigeria[J]. *Niger J Med*, 2011, 20: 366-371.
- [24] Orhac F, Frouin F, Nioche C, et al. Validation of a method to compensate multicenter effects affecting CT radiomics[J]. *Radiology*, 2019, 291: 53-59.
- [25] Kim DY, Ryu HJ, Choi JY, et al. Radiological response predicts survival following transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35: 1343-1350.
- [26] Kawamura Y, Kobayashi M, Shindoh J, et al. Lenvatinib - transarterial chemoembolization sequential therapy as an effective treatment at progression during lenvatinib therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9: 756-770.

(收稿日期: 2021-04-24)

(本文编辑: 俞瑞纲)