

·综述 General review·

基于 MRI 影像组学预测肝癌经导管动脉化疗栓塞术后疗效研究进展

隰子涵, 邵国良

【摘要】 肝癌是全球第五大常见恶性肿瘤,临床上有起病隐匿、致死率高等特点。经导管动脉化疗栓塞术(TACE)作为中晚期肝癌患者首选治疗方法,具有降低肿瘤负荷、减轻患者痛苦诸多优势,但受益人群选择仍具挑战性。因此,TACE 后疗效预测至关重要。目前有临床检验学、影像学、基因分子学等多种方法可用于预测 TACE 后疗效。影像学预测具有直观、可解释性强等优点,MRI 功能成像序列更能显示病灶细节。影像组学作为新兴领域,可通过量化肿瘤表型变异起到补充甚至取代肿瘤活检的作用。本综述回顾影像组学与肝癌 TACE 后疗效预测相关研究,评估 MRI 影像组学是否可作为肝癌 TACE 后疗效的有效且可重复的预测方法。

【关键词】 肝癌;经导管动脉化疗栓塞术;影像组学;疗效预测

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-01-0090-05

Research progress in MRI-based radiomics for predicting the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma XI Zihan, SHAO Guoliang. Wenzhou Medical University; Department of Interventional Therapy, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Wenzhou, Zhejiang Province 325035, China

Corresponding author: SHAO Guoliang, E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma(HCC) is the fifth most common malignant tumor in the world and it is characterized by clinically insidious onset and high mortality rate. As a preferred treatment method for patients with moderate and advanced HCC, transcatheter arterial chemoembolization(TACE) has many advantages such as reducing tumor load and relieving patient pain, but the selection of the patients who may get benefits from TACE treatment remains a challenging issue. Therefore, it is essential to predict the efficacy of TACE. At present, various methods including clinical laboratory testing, imaging method, genetic-molecular method, etc. have been used to predict the therapeutic efficacy of TACE. Imaging prediction has the advantages of high visualization and strong interpretability, and MRI functional imaging sequence can better demonstrate the details of the lesion. Radiomics, as an emerging imaging field, can complement or even replace tumor biopsy by quantifying the tumor phenotypic variation. This paper aims to make a review concerning the correlation between the imaging radiomics and the prediction of TACE efficacy in patients with HCC, and to discuss whether MRI imaging radiomics can be used as a valid and reproducible method for predicting TACE efficacy for HCC. (J Intervent Radiol, 2024, 32: 90-94)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; radiomics; prediction of efficacy

肝癌占有所有肿瘤发病率 4.7%,是全球第三大肿瘤相关死亡原因,占比 8.3%^[1]。我国肝癌发病率在常见恶性肿瘤中居第四位,是第二位肿瘤致死病因^[2]。肝癌转移和复发是致死主因,严重威胁患者生命和

健康。经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是中晚期肝癌首选治疗方法,有降低肿瘤负荷、减轻患者痛苦诸多优势,但受益人群选择仍具挑战性,预测 TACE 后疗效至关

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.01.018

基金项目:国家自然科学基金(82072032),浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY598)

作者单位:325035 浙江温州 温州医科大学(隰子涵);浙江省肿瘤医院介入治疗科(邵国良)

通信作者:邵国良 E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

重要。目前有多种方法可用于 TACE 后疗效预测,如临床检验、影像学、基因分子学等。影像学成像具有直观、可解释性强等优点,MRI 功能成像序列更能显示病灶细节;影像组学作为新兴领域,可通过量化肿瘤表型变异,起到补充甚至取代肿瘤活检的作用。本文回顾影像组学与肝癌 TACE 疗效预测相关研究,评价 MRI 影像组学是否可作为有效且可重复的肝癌预后预测方法。

1 肝癌 TACE 治疗现状

临床上肝癌发病隐匿,发现时 2/3 患者属中晚期,失去手术根治机会。目前对中晚期肝癌有效的介入治疗方法有 TACE、肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy,HAIC)、消融治疗、动脉内放射治疗等^[3]。TACE 最常用,包括传统 TACE (conventional TACE,cTACE)和药物洗脱微球 TACE (drug-eluting beads TACE,D-TACE)^[4]。有研究表明,肝癌首次 TACE 达到完全缓解(CR)患者预后良好^[5]。肝癌疗效取决于疾病分期,TACE 治疗最大亚组为中期患者,故 TACE 作为标准治疗方法可能被过度应用^[6]。因此早期预测肝癌患者 TACE (尤其是首次)后疗效、制定个性化治疗方案有利于改善预后。

2 TACE 后疗效预测方法

研究报道,有多种方法可有效预测 TACE 后疗效,如肿瘤标志物预测,免疫学和生物学指标预测,肝功能、生化指标及肝功能分期、评分系统预测,以及基因组学和蛋白组学预测^[7]。随着影像组学深入研究,基于 MRI 的影像组学有可能成为肝癌 TACE 后疗效预测新方法。

2.1 肿瘤标志物预测

常用的如甲胎蛋白(AFP)、异常凝血酶原维生素 K 缺乏或拮抗诱导蛋白(protein induced by vitamin K absence or antagonist,PIVKA)-II 等。AFP 对于首次和多次 TACE 后疗效均有预测价值,且首次 TACE 后值与术前肿瘤大小呈显著相关($P=0.002$)^[8]。另外,凝集素反应性 AFP(AFP-L3)与 AFP、PIVKA-II 可起到互补作用。

2.2 免疫学和生物学指标预测

TACE 造成局部组织缺氧和缺血性坏死,导致血管生成因子如低氧诱导因子(hypoxia inducible factor,HIF)和血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)高表达,两者预测 TACE 疗效方面均有相关研究。炎症蛋白巨噬细胞迁移抑制因

子(macrophage migration inhibitory factor,MIF)在自身免疫性、酒精性肝炎中发挥作用,有研究证明 MIF 比 AFP 有更好的预测 TACE 后疗效性能,TACE 前外泌体大小分布及部分 miRNA 可能与患者预后高度相关^[9]。

2.3 肝功能、生化指标及肝功能分期、评分系统预测

肝功能指标可直观反映肝脏储备功能,同样具有预测 TACE 后疗效作用。 γ -谷氨酰转移酶与肝癌预后密切相关,被许多研究证实与 TACE 预后相关^[10]。有研究显示,一些生化指标如术前中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)、白蛋白-胆红素分级列线图比率^[11]等与 TACE 后疗效相关。

肝癌预后与肿瘤负担、肝功能及伴随症状的严重程度密切相关。除基于生化指标的预测 TACE 后疗效的方法外,也有通过各种基于肿瘤负荷或肝功能分期及评分方法进行预测,公认的分期方法包括巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期、意大利 CLIP 分期及中国肝癌分期方案(CNLC)等,评分方法包括 Child-Pugh 评分及近年来基于肿瘤大小及数量的“six-and-twelve”评分^[12]。这些分期和评分系统较为综合和完善,但用于预测 TACE 后疗效均有一定局限性。

3 基于 MRI 影像组学预测 TACE 后疗效

与上述肿瘤标志物、免疫分子、生化指标、分期及评分方法比较,MRI 影像学能更生动地显示肿瘤生物学特征,具有直观、可解释性强、检查方法多样化优点。近年来基于 MRI 的影像组学技术逐渐发展成熟,研究显示其对 TACE 后疗效的预测有良好作用,有可能成为一种新型生物标志物。

3.1 影像组学方法

影像组学作为近年研究热点,已在肝脏肿瘤诊断与分期、肿瘤生物学行为评价、疗效评价和预测预后方面发挥作用^[13]。影像组学建立在医学影像分析基础上,通过提取高维定量成像特征并利用人工智能算法进行分析^[14]。其提取的特征包括肿瘤体素强度及分布等,与肉眼相比可识别更丰富信息,特征分析方法包括传统回归分析及机器学习。其中机器学习随着算法的发展,为挖掘海量信息提供可能,并逐步成为发展趋势^[15]。影像组学所提取的特征主要包括肿瘤定性描述,如肿瘤形状、大小、周围浸润及血流情况等;病灶定量描述,如直方图、纹理、列线图^[16]。多项研究显示,影像组学可通过影像学特征及模型预测肝癌患者 TACE 后预

后情况。应用 CT 和 MRI 序列的影像组学研究较多, 基于 PET-CT 影像组学也在逐步发展^[17]。关于不同治疗方式如 TACE、射频消融后预后预测的研究报道较多^[18-20]。

影像组学能提供高通量信息, 但同时行定量分析可能会带来脱离实际、过度分析的情况。Xu 等^[21]研究发现增强 CT 可预测肝癌患者微血管浸润 (microvascular infiltration, MVI) 情况, 但结果显示影像组学不能提高影像学特征评分。这可能源于传统影像诊断主要依靠放射医师判断, 而影像组学是基于数据分析, 可产生脱离临床实际所致误差^[22]。因此, 将临床、影像特征、基因组学、蛋白组学等与影像组学结合形成多组学体系, 可起到互补作用, 从而提供多元化生物学信息。已有研究验证基因组学与影像组学呈关联性。Panth 等^[23]在小鼠 HCT116 细胞诱导 Gadd34 基因过表达, 结果显示多西环素治疗组和安慰剂组许多影像特征显著不同, 基因过度表达导致影像组学特征改变。由此看来, 影像组学确实能反映基因组学改变, 多组学结合切实可行。

3.2 MRI 影像组学应用

MRI 具有无辐射、多参数、多方位、多功能成像优势, 相较于其他检查方法显示出较高研究价值。MRI 形态参数包括 T1 加权成像 (WI)、T2WI, 功能成像参数包括弥散加权成像 (DWI)、弥散峰度成像 (DKI) 及体素内不相干运动 (IVIM) 成像、增强序列等。结合两种成像特征可优化预测模型, 即多参数 MRI 影像组学预测效果会更好^[24]。但也有不同研究结果^[25-26]。影像组学基础是形态学信息, 存在形式较为单一的缺陷, 近年来结合临床特征的联合预测模型, 显示出更好的预测效能。

Song 等^[18]采用术前临床-影像特征、基于增强扫描序列及瘤周外扩的 MRI 影像组学方法评估临床-影像模型、影像组学模型及两者联合模型和综合列线图预测 184 例肝癌患者 TACE 后 1~3 年无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS) 的效能, 结果显示联合模型 (AUC=0.802) 预测效能优于临床-影像模型 (AUC=0.692)、影像组学模型 (动脉期 AUC=0.644, 门静脉期 AUC=0.727, 门静脉期瘤周外扩 1、3、5 mm AUC=0.658、0.714、0.707)。Kong 等^[27]采用同一扫描仪器从 T2WI 中提取 396 个纹理特征, 并基于影像组学评分 (Rad-score) 显示 AUC 值为 0.812, 在加入术前 AFP 值、BCLC 分期等临床指标后 AUC 值增至 0.861, 提高了多组学预测肝癌 TACE 后疗效效能。

近年来相关双中心、三中心等多中心研究逐渐增加^[25,28]。Liu 等^[25]报道双中心纳入 140 例患者分为训练组和验证组, 结果显示验证组中 T2WI (AUC=0.754) 预测效能优于增强 MRI 三期序列 (AUC=0.752、0.687、0.602) 及由前两者组成的多参数 MRI (AUC=0.692) 序列, 训练组中增强延迟期 (AUC=0.907) 预测效能最佳, 两组差异较大。值得注意的是, 两组中多参数预测效能并未达到最好, 可能与双中心间图像质量不齐、勾画靶区主观性较大、TACE 治疗用药或技术手法存在差异等多种混杂因素有关。因此, 多中心研究中还存在较多问题。对此, 目前解决策略主要采取两种方法, 一是对图像进行标准化或将特征定义标准化 (特征提取前), 二是对特征进行归一化 (特征提取时或之后) 处理, 两者也可结合应用^[29]。第一种方法中 CT、PET-CT 图像标准化可在数据收集时以同一参数标准对图像参数离散化, 获得统一标准的重建图像^[30]。Frangi 等^[31]的研究采用基于深度学习的条件生成式对抗网络 (conditional generative adversarial networks, CGAN) 进行多中心图像标准化处理, 但仍存在可重复性较低问题。对特征进行归一化处理在影像组学研究中较为常用, 如消除中心效应方法。一项基于 PET 与 MRI 影像组学预测宫颈癌预后的多中心研究显示, 特征归一化处理后两个模型预测准确度显著提高 (90%、98% 比 76%、86%)^[32]。因此, 多中心研究中若想取得较为理想的结果, 对图像或特征标准化或归一化是必需的。

MRI 影像组学也可通过预测 MVI、分子表型、Ki-67^[33]、免疫肿瘤学特征等间接预测 TACE 后疗效, 其中 MVI 预测研究居多。有研究显示, 肝癌最大病灶直径为 2~5 cm 时, MRI 预测性能高于 CT^[34]。但目前基于 MRI 的影像组学模型尚缺乏大型多中心研究, 大多缺乏外部验证。若对病灶进行功能性成像半定量分析, 则需额外采集及更严格的扫描条件, 同时图像质量易受呼吸运动、成像设备、扫描参数等客观因素影响, 勾画感兴趣区时也易受到医师主观性影响。

4 结语

基于 MRI 的影像组学在预测肝癌 cTACE 后疗效研究中已取得一些成就, 但尚缺乏对 D-TACE 预后的预测研究。仅依靠影像组学方法预测肝癌 TACE 后疗效尚存显著缺点: 预测模型过于单一, 可能导致预测效能不佳; 放射科医师对图像评估存在

主观性。因此,多组学如临床数据、实验室数据如肿瘤相关血清学指标、蛋白组学甚至基因组学,与影像组学相结合建立的预测模型是未来研究的重要方向,它作为一种综合性生物标志物用于评估肿瘤异质性及预测肝癌 TACE 后疗效更具优势。

[参考文献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71: 209-249.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394: 1145-1158.
- [3] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 13 :549-570 .
- [4] Wei G, Yang J. Advances in the treatment of hepatocellular carcinoma using drug-eluting beads[J]. J Interv Med, 2020, 3: 122-127.
- [5] Peng CW, Teng W, Lui KW, et al. Complete response at first transarterial chemoembolization predicts favorable outcome in hepatocellular carcinoma[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11: 4956-4965.
- [6] Galle PR, Tovoli F, Foerster F, et al. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: from surgery to systemic therapy [J]. J Hepatol, 2017, 67: 173-183.
- [7] Zanfardino M, Franzese M, Pane K, et al. Bringing radiomics into a multi - omics framework for a comprehensive genotype - phenotype characterization of oncological diseases[J]. J Transl Med, 2019, 17: 337.
- [8] Mishra G, Dev A, Paul E, et al. Prognostic role of alpha - fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma treated with repeat transarterial chemoembolisation [J]. BMC Cancer, 2020, 20: 483.
- [9] Zhao YM, Wang L, Dai Z, et al. Validity of plasma macrophage migration inhibitory factor for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2011, 129: 2463-2472.
- [10] Ke Q, Xiang F, Xiao CH, et al. Exploring the clinical value of preoperative serum gamma - glutamyl transferase levels in the management of patients with hepatocellular carcinoma receiving postoperative adjuvant transarterial chemoembolization[J]. BMC Cancer, 2021, 21: 1117.
- [11] Ho SY, Hsu CY, Liu PH, et al. Albumin-bilirubin(ALBI) grade-based nomogram for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66: 1730-1738.
- [12] Wang Q, Xia D, Bai W, et al. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: a multicentre observational study[J]. J Hepatol, 2019, 70: 893-903.
- [13] Wei J, Jiang H, Gu D, et al. Radiomics in liver diseases: current progress and future opportunities[J]. Liver Int, 2020, 40: 2050-2063.
- [14] Wakabayashi T, Ouhmich F, Gonzalez - Cabrera C, et al. Radiomics in hepatocellular carcinoma: a quantitative review[J]. Hepatol Int, 2019, 13: 546-559.
- [15] Avanzo M, Wei L, Stancanella J, et al. Machine and deep learning methods for radiomics[J]. Med Phys, 2020, 47: e185-e202.
- [16] 陈霞,李文柱,陈旺生,等. 多模态 MRI 术前诊断肝细胞癌微血管浸润应用进展[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35:294-297.
- [17] Lee SM, Kim HS, Lee S, et al. Emerging role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for guiding management of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25: 1289-1306.
- [18] 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.
- [19] Ivanics T, Salinas - Miranda E, Abreu P, et al. A pre - TACE radiomics model to predict HCC progression and recurrence in liver transplantation: a pilot study on a novel biomarker [J]. Transplantation, 2021, 105: 2435-2444.
- [20] 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.
- [21] Xu X, Zhang HL, Liu QP, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2019, 70: 1133-1144.
- [22] 张利文,方梦捷,臧亚丽,等. 影像组学的发展与应用[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51:75-77.
- [23] Panth KM, Leijenaar RTH, Carvalho S, et al. Is there a causal relationship between genetic changes and radiomics-based image features? An in vivo preclinical experiment with doxycycline inducible GADD34 tumor cells[J]. Radiother Oncol, 2015, 116: 462-466.
- [24] 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.
- [25] Liu QP, Yang KL, Xu X, et al. Radiomics analysis of pretreatment MRI in predicting tumor response and outcome in hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization: a two - center collaborative study[J]. Abdom Radiol(NY), 2022, 47: 651-663.
- [26] Luo J, Huang Z, Wang M, et al. Prognostic role of multiparameter MRI and radiomics in progression of advanced unresectable hepatocellular carcinoma following combined transcatheter arterial chemoembolization and lenvatinib therapy[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22: 108.
- [27] Kong C, Zhao Z, Chen W, et al. Prediction of tumor response via a pretreatment MRI radiomics - based nomogram in HCC treated with TACE[J]. Eur Radiol, 2021, 31: 7500-7511.
- [28] Kuang Y, Li R, Jia P, et al. MRI-based radiomics: nomograms predicting the short - term response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma patients

- with diameter less than 5 cm[J]. Abdom Radiol(NY), 2021, 46: 3772-3789.
- [29] Da - Ano R, Visvikis D, Hatt M. Harmonization strategies for multicenter radiomics investigations[J]. Phys Med Biol, 2020, 65: 24TR02.
- [30] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42: 328-354.
- [31] Frangi AF, Tsafaris SA, Prince JL. Simulation and synthesis in medical imaging[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2018, 37: 673-679.
- [32] Lucia F, Visvikis D, Vallieres M, et al. External validation of a combined PET and MRI radiomics model for prediction of recurrence in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46: 864-877.
- [33] Chen Y, Qin X, Long L, et al. Diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI for the expression of Ki67 and microvascular density in hepatocellular carcinoma[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 51: 1755-1763.
- [34] Meng XP, Wang YC, Zhou JY, et al. Comparison of MRI and CT for the prediction of microvascular invasion in solitary hepatocellular carcinoma based on a non-radiomics and radiomics method: which imaging modality is better? [J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 54: 526-536.
- (收稿日期:2022-12-18)
(本文编辑:谷 珂)

《介入医学杂志(英文)》

journal of interventional medicine

国内统一刊号 CN 31-2138/R

国际标准刊号 ISSN 2096-3602

收录数据库:DOAJ, PubMed Central, Scopus

网址: www.keaipublishing.com/JIM