

·综述 General review·

影像组学对评估肿瘤微波/射频消融疗效预后的研究进展

朱帆东, 杨 晨, 赵振华

【摘要】 影像组学是一种新兴影像图像的数据转化方法,为肺癌、肝癌等肿瘤消融前后异质性分析提供理论依据,从而构建肿瘤消融后疗效、预后评估模型体系,用于实时、精准、客观地指导后期治疗、调整方案,并通过大数据校准与验证。该方法日益成熟、稳定,现已成为研究热点。本文就影像组学特征及模型在肿瘤消融术后疗效评估与预后预测方面的应用价值进行简要综述。

【关键词】 影像组学; 肿瘤; 微波消融; 射频消融; 疗效; 综述

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-06-0693-04

Research progress in radiomics evaluation of the efficacy and prognosis of microwave/radiofrequency ablation treatment for tumors ZHU Fandong, YANG Chen, ZHAO Zhenhua. Department of Radiology, Shaoxing People's Hospital(Shaoxing Hospital of Zhejiang University), Shaoxing, Zhejiang Province 312000, China

Corresponding author: ZHAO Zhenhua, E-mail: zhao2075@163.com

【Abstract】 Radiomics is an emerging data transformation method for images, which provides theoretical basis for the analysis of heterogeneity before and after ablation of tumors such as lung cancer, liver cancer, etc., based on which a model system for assessing the efficacy and prognosis of tumors after ablation can be constructed, and it can be used to guide the later treatment and adjust the plan in a real-time, precise, and objective way. Through the calibration and verification of a big data, this technology is becoming more and more mature and stable, and has now become a hotspot of research. This paper aims to make a brief review about the application value of radiomics features and the utilization of the relevant models in evaluating the efficacy and in predicting the prognosis after ablation treatment of tumors. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 693-696)

【Key words】 radiomics; tumor; microwave ablation; radiofrequency ablation; efficacy; review

局部消融是肿瘤治疗的一种微创方法,主要用于 CNLC Ia 期及部分 Ib 期肝癌,以及因心肺功能差或高龄不能耐受、拒绝手术切除的肺肿瘤患者^[1-3]。微波消融(MWA)和射频消融(RFA)是目前常用的治疗肿瘤的介入方式。传统影像学主要通过肿瘤大小、强化方式等评估疗效,然而肿瘤消融后的影像表现多样,尤其是术后早期(3 个月内)的出血、炎性渗出、水肿以及新生血管与肉芽组织的生成等原因,使得传统的影像学评估消融后疗效和预后难度大、假阳性率高。影像组学通过计算机从医学图像

中提取和分析大量影像组学特征,用于肿瘤分期、诊断、治疗等各方面^[4],影像组学也为评估肿瘤消融后疗效提供了新的方法。本文简要综述影像组学在肿瘤微波/射频消融前后的疗效评估和预后预测中的应用。

1 肿瘤微波/射频消融治疗原理

MWA 通过微波电磁场作用于肿瘤组织内的水分子、蛋白质分子等极性分子,使其高速振荡产生热量^[5]; RFA 通过高频交变电流使肿瘤组织内的离

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.06.021

基金项目:浙江省卫生健康科技计划项目(2022KY1304),浙江省教育厅科研项目(Y202147167),绍兴市肿瘤功能分子影像与介入诊疗重点实验室

作者单位:312000 浙江绍兴 绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)放射科

通信作者:赵振华 E-mail: zhao2075@163.com

子互相摩擦、碰撞而产生热生物学效应^[6],两者可在肿瘤局部升温致其凝固性坏死。近年来研究发现,热消融不仅能起到物理热损伤作用,还能触发机体免疫应答辅助肿瘤灭活^[7]。Faraoni 等^[8]发现,RFA 能减少胰腺导管腺癌在体内的进展,促进肿瘤微环境重塑;提高肿瘤的树突状细胞数量,并促进 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞及中性粒细胞隔离肿瘤的浸润。有研究通过分析荷瘤小鼠与对照肿瘤相比的单细胞 RNA 测序,发现 MWA 增加了趋化性和趋化因子反应信号通路的富集,与趋化因子 CXCL10 相关^[9]。也有研究发现,免疫调节在增强消融的同时发挥抗肿瘤作用^[10]。以上研究提示消融联合免疫的治疗更加有效。

2 影像组学在肿瘤消融疗效预后中的应用

肿瘤异质性是肿瘤影像组学的生物学基础,异质性程度也是生存的预后因素^[11-13]。影像组学主要通过从图像中提取定量特征来反映整个肿瘤异质性,可用于肿瘤的良好恶性鉴别、病理分级、分子分型、治疗反应等^[14]。

2.1 影像组学特征分析在肿瘤消融疗效预后中的应用

影像组学的核心步骤是特征提取。与“黑箱数据”的深度学习相比,通过“透明化”组学特征进行生物学意义的探索更加便捷、易懂^[15]。特征主要包括 4 部分:①形态学特征,如大小、形态、肿瘤位置和血管分布等。Ghosn 等^[16]研究发现,肺癌直径 3 cm 是热消融技术成功和疗效的临界值。②直方图特征,有基于单像素或单体素分析的一阶特征,包括灰度均值、最大值、最小值、方差、百分位数等;有更复杂的特征,包括偏度、峰度、熵和能量等。Kobe 等^[17]发现,通过肝癌 RFA 治疗前 MRI 成像与治疗后的灌注 CT 的直方图特征与灌注参数值进行融合,可更客观、准确地在 RFA 后 24 h 内预测局部肿瘤复发。③纹理特征,是指用于描述灰度值在图像中空间分布关系的二阶和高阶特征。Horvat 等^[18]发现,治疗前 MRI 提取的定量结构特征可以预测 HCC 患者 RFA 的持续完全缓解,而且从平衡相提取的二阶特征具有最佳的鉴别性能。④基于滤波和变换的特征,包括常用的高斯型拉普拉斯(laplacian of gaussian, LoG),这是一种边缘增强滤波器,强调的是灰度变化的区域;小波变换(wavelet transform, WT)也较常用,是经小波分解计算获得原始图像的强度和纹理特征,在子图像中进一步提取纹理特征,更深层次地挖掘图像的信息。影像组学的低阶特征可用于辅助放射科诊断医师对病灶的主观分析,高阶特征可用于作

为新的生物学成像标记物进行肿瘤消融后疗效与预后的定量分析。目前常规影像组学特征一般用于肿瘤的异质性分析^[19],进行肿瘤的良好恶性鉴别以及预后。但消融区病灶会出现更复杂的结构与变化,包括出血、水肿、炎性渗出等,瘤内与瘤周之间生物学差异大,需要更多研究对瘤内与瘤周区域进行生物学分析,对影像组学各阶特征值进行权威、合理的生物学解释,对数据进行规范、统一,因此影像组学特征分析应用于临床还有一定距离。

2.2 影像组学模型在消融疗效评价中的应用

目前影像组学模型构建形式除了靶病灶实体外,还包括以下两类:①Delta 影像组学模型^[20],即通过术前与术后的影像组学特征进行差异性分析构建模型,该方法对于肿瘤疗效的实时评估具有较大优势。Liu 等^[21]研究发现,MWA 前后肿瘤内密度异质性的变化可以通过影像组学特征分析来表征,实时密度变化可以提前预测肺肿瘤患者的治疗反应和局部肿瘤进展(local tumor progression, LTP),说明影像组学模型具有时效性。②瘤内-瘤周影像组学模型,肿瘤消融疗效不仅取决于肿瘤内部异质性,肿瘤周围的微环境也至关重要,包括瘤周微血管浸润(microvascular invasion, MVI)^[22-23]、免疫细胞聚集等,因此越来越多的研究从瘤内、瘤周以及联合感兴趣区(region of interest, ROI)获取个性化、精准的新型生物学标记物和评估模型预测恶性肿瘤的消融疗效。Wu 等^[24]采用卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)ResNet18 和 Pyradiomics 分析 HCC 的超声瘤内和瘤周图像,建立 HCC 预后和分化程度模型,验证队列的早期复发(ER)、晚期复发(LR)和无复发生存(RFS),C 指数分别为 0.695(0.561~0.789)、0.715(0.623~0.800)和 0.721(0.647~0.795),优于临床模型。Shan 等^[25]构建了基于瘤周 CT 图像的影像组学预测模型,探讨模型对 HCC 治愈后早期复发的预测效果。对比瘤内模型,瘤周模型的 AUC 值更高且稳定(训练集 0.80,验证集 0.79),且校准曲线和决策曲线表明该模型预测一致性和临床收益优良,说明瘤周模型具有更好的早期复发预测效能。Zhang 等^[26]从消融前的增强 MR 图像中提取瘤内和瘤周影像组学特征构建模型,发现联合模型具有最好的预测性能(CI=0.706)和净收益来预测治愈性消融后的 HCC 复发,同时对无复发生存期也具有较好的预测准确性。以上研究说明无论是超声、CT 还是 MRI 均可在消融后瘤内和瘤周区域提取出影像组学特征,瘤内-瘤周模型具有普适性。瘤周

微环境对肿瘤治疗效果至关重要,同时基于瘤周影像组学模型可以很好地预测肿瘤 MWA 疗效和复发,甚至优于瘤内影像组学模型,为临床决策提供新的支持信息,可成为一种新的研究方向。

有研究将不同数学算法的模型进行对比用来预测消融疗效。Peng 等^[27]使用机器学习在瘤内和瘤周区域识别出 40 个特征,并将这些特征通过随机生存森林、支持向量机、Cox 回归算法进行 HCC 消融后的疗效预测模型构建,最终得出随机生存森林模型具有最佳预测价值。用不同构建算法来预测消融疗效的研究比较少,但是不同算法差异对模型的准确度和稳定性具有不同的效果,目前影像组学常用的模型算法主要是逻辑回归、支持向量机和随机森林等^[28],相信随着算法的开发与改进,会有更优解、更标准的算法来支持影像组学模型的运行。

2.3 影像组学模型在消融生存分析中的应用

影像组学可对患者进行风险分层、生存期预测。Liu 等^[29]开发并验证了基于深度学习的影像组学模型,用于术前预测接受 RFA 的早期 HCC 患者的无进展生存期(progression free survival, PFS),该模型通过提取和学习增强超声(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)中大量的时空特征,定量解释 HCC 动态行为的异质性,模型预测 2 年 PFS 的 AUC 在训练集和验证集中分别为 0.820、0.815。Taghavi 等^[30]联合临床特征和基于消融前 CT 影像组学特征来预测结直肠癌肝转移患者局部肿瘤的 PFS,该模型的预测性能较好,一致性指数为 0.79(95%CI:0.78~0.80)。上述研究均在消融术前进行肿瘤的 PFS 预测,通过对肿瘤的异质性分析,能指导消融的临床效益,减少对患者不必要的创伤。Fang 等^[31]建立基于 MRI 影像组学特征的 Nomogram 图预测经导管动脉化疗栓塞(TACE)+RFA 治疗中晚期 HCC 患者的 PFS,通过计算 Radscore 临界值为 1.62,得出低危组患者的 PFS 远远大于高危组。Yuan 等^[32]成功构建了融合临床病理和影像组学特征的 Nomogram 图,用于预测 HCC 患者消融后的早期复发,在动脉期、门脉期和实质期的预测模型中,低危组的 PFS 均显著高于高危组。Huang 等^[33]研究发现,临床联合深度学习模型显著提高了肝癌患者根治性切除术后总生存期(overall survival, OS)预测的准确性,且根据联合模型得出高危组的 OS 明显低于低危组。上述研究通过影像组学和深度学习的方法,将肿瘤患者分层,从而实现患者的长期预后评估,可及时、准确发现病灶的进展情况,对后续再次消融或进一步治疗有

指导意义。随着影像组学技术的逐步深入和普及,结合肿瘤临床、病理和影像学的多维度信息建模方法将日益完善,可综合评价患者预后和风险分层。

3 问题与展望

虽然影像组学在肿瘤消融疗效评估中取得了一定的进展,但是大多数研究是回顾性单中心研究,样本量相对较小,容易受到选择偏倚的影响;很多研究缺少外部验证,模型的有效性和普适性有待进一步检验;不同研究之间的图像扫描参数、肿瘤分割方法不统一,会存在一定程度的主观性,因此开发并严格遵守标准化的图像采集和重建协议至关重要。在肿瘤消融的疗效、预后预测中,相比于影像组学技术,深度学习目前仍处于初级阶段,深度学习算法是基于表征学习,不使用预定义的特征工程。深度学习算法将学习如何删除、处理和组合特征,以对提供的训练数据进行分类。在训练数据充足的情况下,基于表征学习的深度学习算法比经典的机器学习算法具有更好的性能,但通常需要大量的训练数据。An 等^[34]应用深度学习的形变图像配准(deformable image registration, DIR)技术评估 HCC 经 MWA 后的消融边缘,并分析消融边缘与 LTP 的关系,发现基于无监督卷积神经网络的 DIR 新技术在评价 MWA 治疗 HCC 的消融效果方面是可行和有用的。

期待在未来的研究中,通过人工智能可以前瞻性的联合多类组学信息,进行多模态、多时间段应用,建立肿瘤患者消融治疗的及时疗效评价系统,并不断训练模型从而提高其敏感度、特异度和准确度;同时加强各研究中心的联系,构建完整的人工智能数据库,在数据安全协议的前提下进行数据优化共享,同时制定标准的影像组学流程指南或共识,提高模型的有效性和稳定性。

[参考文献]

- [1] Vespro V, Bonanno MC, Andrisani MC, et al. CT after lung microwave ablation: normal findings and evolution patterns of treated lesions [J]. Tomography, 2022, 8: 617-626.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42: 241-273.
- [3] 叶欣, 王俊, 危志刚, 等. 热消融治疗肺部亚实性结节专家共识(2021 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24: 305-322.
- [4] Zhang G, Yang H, Zhu X, et al. A CT-based radiomics nomogram to predict complete ablation of pulmonary malignancy: a multicenter study[J]. Front Oncol, 2022, 12: 841678.

- [5] 邱金霞,尹永波,鲁北,等. 实时影像融合介入导航系统在小肝癌微波消融中应用评价[J]. 介入放射学杂志, 2023, 32: 663-667.
- [6] Rossi G, Petrone MC, Healey AJ, et al. Approaching small neuroendocrine tumors with radiofrequency ablation[J]. *Diagnostics*(Basel), 2023, 13: 1561.
- [7] Zhou W, Yu M, Mao X, et al. Landscape of the peripheral immune response induced by local microwave ablation in patients with breast cancer[J]. *Adv Sci*(Weinh), 2022, 9: e2200033.
- [8] Faraoni EY, O'Brien BJ, Strickland LN, et al. Radiofrequency ablation remodels the tumor microenvironment and promotes neutrophil-mediated abscopal immunomodulation in pancreatic cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11: 4-12.
- [9] Xiao W, Huang H, Zheng P, et al. The CXCL10/CXCR3 pathway contributes to the synergy of thermal ablation and PD-1 blockade therapy against tumors[J]. *Cancers*(Basel), 2023, 15: 1427.
- [10] Chen S, Zeng X, Su T, et al. Combinatory local ablation and immunotherapies for hepatocellular carcinoma: rationale, efficacy, and perspective[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1033000.
- [11] 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.
- [12] Morris LGT, Riaz N, Desrichard A, et al. Pan-cancer analysis of intratumor heterogeneity as a prognostic determinant of survival[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 10051-10063.
- [13] Liu J, Dang H, Wang XW. The significance of intertumor and intratumor heterogeneity in liver cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50: e416.
- [14] 王申,李红,王曦,等.影像组学在肝细胞癌 TACE 中的应用进展[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31: 829-832.
- [15] Gu J, Tong T, Xu D, et al. Deep learning radiomics of ultrasonography for comprehensively predicting tumor and axillary lymph node status after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a multicenter study[J]. *Cancer*, 2023, 129: 356-366.
- [16] Ghosn M, Solomon SB. Current management of oligometastatic lung cancer and future perspectives: results of thermal ablation as a local ablative therapy[J]. *Cancers*(Basel), 2021, 13: 5202.
- [17] Kobe A, Kindler Y, Klotz E, et al. Fusion of preinterventional MR imaging with liver perfusion CT after RFA of hepatocellular carcinoma: early quantitative prediction of local recurrence[J]. *Invest Radiol*, 2021, 56: 188-196.
- [18] Horvat N, Araujo-Filho JAB, Assuncao-Jr 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.
- [19] Gu Y, Huang H, Tong Q, et al. Multi-view radiomics feature fusion reveals distinct immuno-oncological characteristics and clinical prognoses in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*(Basel), 2023, 15: 2338.
- [20] Guo L, Du S, Gao S, et al. Delta-radiomics based on dynamic contrast-enhanced MRI predicts pathologic complete response in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Cancers*(Basel), 2022, 14: 3515.
- [21] Liu B, Li C, Sun X, et al. Assessment and prognostic value of immediate changes in post-ablation intratumor density heterogeneity of pulmonary tumors via radiomics-based computed tomography features[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 615174.
- [22] Peng Z, Wu X, Li J, et al. The role of neoadjuvant conventional transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy with microvascular invasion[J]. *Int J Hyperthermia*, 2022, 39: 688-696.
- [23] Lv K, Cao X, Du Peng, et al. Radiomics for the detection of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28: 2176-2183.
- [24] Wu J, Ding W, Wang Y, et al. Radiomics analysis of ultrasound to predict recurrence of hepatocellular carcinoma after microwave ablation[J]. *Int J Hyperthermia*, 2022, 39: 595-604.
- [25] Shan QY, Hu HT, Feng ST, et al. CT-based peritumoral radiomics signatures to predict early recurrence in hepatocellular carcinoma after curative tumor resection or ablation[J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19: 11.
- [26] Zhang L, Cai P, Hou J, 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.
- [27] Peng W, Jiang X, Zhang W, et al. A radiomics-based model can predict recurrence-free survival of hepatocellular carcinoma after curative ablation[J]. *Asian J Surg*, 2023, 46: 2689-2696.
- [28] Rizzo S, Botta F, Raimondi S, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis[J]. *Eur Radiol Exp*, 2018, 2: 36.
- [29] 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: 397-413.
- [30] Taghavi M, Staal F, Gomez Munoz F, et al. CT-based radiomics analysis before thermal ablation to predict local tumor progression for colorectal liver metastases[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021, 44: 913-920.
- [31] Fang S, Lai L, Zhu J, et al. A radiomics signature-based nomogram to predict the progression-free survival of patients with hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 662366.
- [32] Yuan C, Wang Z, Gu D, et al. Prediction early recurrence of hepatocellular carcinoma eligible for curative ablation using a radiomics nomogram[J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19: 21.
- [33] Huang Z, Shu Z, Zhu RH, et al. Deep learning-based radiomics based on contrast-enhanced ultrasound predicts early recurrence and survival outcome in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14: 2380-2392.
- [34] An C, Jiang Y, Huang Z, et al. Assessment of ablative margin after microwave ablation for hepatocellular carcinoma using deep learning-based deformable image registration[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 573316.

(收稿日期:2023-06-06)

(本文编辑:新宇)