

·综述·

影像组学在基因突变恶性肿瘤靶向治疗评估中的研究进展

邵月红 何凯 翁小波 徐阿巧

人工智能、机器学习及深度算法等技术的快速发展为医学影像学打开了新方向,为达到精准评估治疗结果,临床上尝试在多种常见恶性肿瘤原始影像图像中获取多维度的定量影像特征来分析肿瘤基因表型,监测靶向治疗期间肿瘤生物学变化,评估肿瘤治疗预后和复发。近几十年来分子靶向发展迅速,已广泛应用于中晚期恶性肿瘤精准诊疗中,驱动基因阳性恶性肿瘤的分子靶向治疗不仅提高了患者的生存期和生存质量,还给失去手术治疗时机且身体耐受差的患者带来了新的治疗方案。但在靶向药物的选择上,临床病理工作中会出现穿刺和术后标本、转移及原发部位的基因变异分型不一致情况,对治疗决策的指导作用有限。医学影像检查能无创显示整个肿瘤生物学特性及异质性,根据影像学及影像组学特征(一阶、形态、纹理及滤波特征),更深入地了解肿瘤内在异质性并进一步预测肿瘤预后。本文就影像组学在肺癌、乳腺癌及肝癌常见恶性肿瘤基因突变预测及靶向治疗中的应用研究予以综述,并分析存在的不足。

1 影像组学在非小细胞肺癌中的应用

肺癌位居全球恶性肿瘤死亡病例第1位,其中非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌类型,约占87%^[1]。数十年分子生物研究的深入使肺癌诊断和治疗方面取得显著进展,特别是针对肺癌生长过程中起到重要作用的信

号通路靶向治疗。在驱动基因表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的酪氨酸激酶结构域突变是酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)取得良好疗效的基础,EGFR 突变型患者对 EGFR-TKI 的疗效反应率和缓解率高于 EGFR 野生型或未知突变状态。

1.1 影像组学在基因 EGFR 突变 NSCLC 预测方面的应用 多项研究采用 CT 影像组学特征对肺癌患者 EGFR 基因突变的进行预测, Agazzi 等^[2]学者对 84 例原发性肺腺癌转移患者的治疗前 CT 增强进行纹理分析, EGFR 突变的肺腺癌表现出最高的偏度,间变性淋巴瘤激酶突变的肺腺癌表现出最低的偏度,提出肺癌突变类型与偏度值有关,构建模型平均准确率为 81.76%。Zhang 等^[3]用 173 例 NSCLC 患者 PET/CT 影像组学特征来预测 EGFR 突变状态。通过多步降维最终选择了 4 个 CT 和 2 个 PET 组学特征以建立 PET/CT 模型,区分 EGFR 突变的 AUC 值和准确度分别为 0.77、67.06%。基于 PET/CT 放射学和临床特征(性别)的组合模型进一步将 AUC 提高到 0.83,准确度提高到 75.29%。为靶向治疗评估选择提供了有效的无创评估方法。Yang 等^[4]学者提取 467 例肺腺癌患者胸部 CT 平扫的影像组学特征建立组学模型,预测靶基因 EGFR 突变多表现为混合实性肺结节且具有较高诊断效能,该研究进一步提出放射组学特征与临床因素模型相结合并不优于单纯的放射组学特征模型。上述研究共同证实了基于影像组学特征建立的预测模型对于 NSCLC 患者基因突变均有较高的预测性能。

1.2 影像组学在 NSCLC EGFR-TKI 靶向治疗方面的应用 在 EGFR-TKI 靶向治疗的疗效纵向监测方面,目前对晚期驱动基因阳性的 NSCLC 患者主要采取第一代、第二代及第三代 EGFR-TKI 药物进行

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.008.018

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(2021KY1161、2023KY375);浙江省中医药科学研究基金项目科技 A 类(2021ZA138)

作者单位:312030 浙江绍兴,绍兴市中心医院医共体总院放射科

通讯作者:徐阿巧, Email: 737730@qq.com

靶向治疗,相比前期含铂的一线化疗方案,其无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)和客观缓解率都有显著改善。Yousefi等^[5]学者采用单中心回顾性研究提出联合影像组学表型、临床特征及循环肿瘤基因可以提高预测EGFR-T790M靶向治疗的NSCLC患者预后反应。Tang等^[6]通过基于胸部CT影像组学特征来预测接受一线奥希替尼治疗的NSCLC转移患者其预后的效能,研究终点是PFS,研究从增强胸部CT原始图像中筛选的最稳健影像组学特征在Cox回归模型中获得了较高的预测结果(C-index为0.724),联合临床-影像组学的模型具有更高的一致性结果(C-index为0.76),但结合6个平扫筛选出CT影像组学特征时,模型的预测性能反而下降,提出增强胸部CT的影像组学特征在奥司替尼治疗的疗效预测价值高,也有相类似研究进一步证实增强CT影像组学特征对NSCLC患者的PFS预测价值。此外,另有研究旨在为靶向治疗联合化疗提供预后信息,如Yang等^[7]对靶向治疗、一线化疗或两者联合治疗的322名NSCLC患者的肿瘤反应进行预测分析,通过最小冗余最大相关筛选出治疗前胸部CT影像中6个独立预测因子的组学特征(AUC均>0.70)。Zhu等^[8]研究了100例接受TKI治疗的晚期NSCLC患者,通过多种特征选择方法和分类器构建176个预测模型,最终通过gini-index与logistic回归构建的组合获得最佳性能(AUC=0.80),Kaplan-Meier生存曲线高低危两组明显分层。上述研究表明影像组学特征能作为一种有效的预后标志物用于预测EGFR阳性肺癌患者TKI治疗预后,协助临床医生及时调整后续治疗决策。

2 影像组学在乳腺癌中的应用

乳腺癌已跃居全球女性恶性肿瘤发病率的首位,其中20%~30%表达人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)扩增型^[9]。既往研究证实了HER2基因过表达与乳腺癌细胞新血管系统的分裂增殖、高侵袭性和不良预后显著相关。目前免疫组化是临床检测HER2表达的最广泛开展方法,荧光原位杂交是判别模棱两可(2+)免疫组织化学病例的后续金标准,然而这两种方法耗时且价格昂贵,对于专业技术人员要求高及重复性低。影像组学可以从医学图像衍生的各维度特征推断肿瘤的分子状态,并允许在空间和时间上研究肿瘤的异质性,可以对肿瘤生物学特性治疗

前和治疗期间进行空间纵向监测。

2.1 影像组学在HER2基因突变阳性乳腺癌预测方面的应用 近年来,研究者越来越关注应用定量成像数据来描述乳腺癌的内在生物学特性,多项研究同样展示了乳房X线摄影影像组学特征对HER2状态良好的判别性。La等^[10]报道,影像组学结合对比增强光谱乳房X线摄影在预测乳腺癌的组织学亚型方面表现良好,在鉴别HER2+/HER2-和Ki67+/Ki67-乳腺癌方面的准确率分别为90.87%和84.80%。新近研究表明磁共振动态对比增强(dynamic contrast enhancement of magnetic resonance imaging, DCE-MRI)影像组学与乳腺癌HER2表达水平之间的相关性:Song等^[11]报道,基于乳腺DCE-T1WI计算的动力学参数图得出的纹理特征可以作为成像生物标志物来区分HER2阳性和HER2阴性乳腺癌,从信号强度斜率(Sslope)图中提取纹理特征的最佳模型在测试集中得到的AUC为0.79。另放射性组学的研究选择了雌激素受体状态和弥散加权序列(diffusion weighted sequence, DWI)原始图像中提取影像组学特征来建立列线图,亦产生了良好的鉴别能力和校准力。与单参数特征相比,基于多参数MRI的影像评估更有前景^[12],本课题组前期研究从T2加权序列、表观扩散系数图和DCE-T1加权序列图像中提取定量特征,用于乳腺癌中HER2状态的无创评估,基于随机森林(random forest, RF)算法分类区分HER2阳性和HER2阴性表现出良好的优势,其中训练队列和测试队列的AUC分别为0.93和0.82,准确率为85.10%和74.40%,Rad评分与独立的临床预测因子(组织学分级和Ki-67)相结合,通过logistic回归创建列线图,列线图为HER2阳性患者提供更好的分类和识别。上述研究共同表明基于影像组学特征建立的预测模型对于HER2基因阳性乳腺癌有较高的预测性能。不足之处仅基于单个中心的数据,需要多中心数据集验证模型的稳定性、可重复和泛化能力。

2.2 影像组学在乳腺癌抗HER2靶向治疗方面的应用 在乳腺癌靶向治疗的疗效纵向监测方面,通过影像组学无创预测肿瘤靶向治疗疗效及复发的风险。Braman等^[13]学者提取了DCE-MRI检查整个肿瘤及瘤周组织区域的纹理特征来评估HER2靶向治疗疗效,研究结果显示以纹理特征值建立的影像组学模型能够确定HER2扩增型乳腺癌,且与

HER2 靶向治疗的疗效显著相关(AUC=0.89, 95% CI 0.84~0.93)。Bitencourt 等^[14]影像组学研究开发了一种机器学习模型(包括临床和影像组学 MRI 特征),用于预测 HER2 阳性乳腺癌患者新辅助化疗后的 HER2 表达水平和病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)。模型预测了 HER2 的异质性和 pCR,在测试集中的诊断准确率分别为 97.40% 和 83.91%。同样基于 MRI 的纹理组学特征构建了接受曲妥珠单抗治疗的非特殊类型浸润性乳腺癌 HER2 阳性患者平均无病生存期风险分层的预后因子,发现靶向治疗前后的增量纹理特征值在预测平均无病生存期方面具有较高的价值,并在生存曲线和 log-rank 检验得到证实,这项研究的优势在于展示了肿瘤在靶向治疗过程中的时间异质性。研究还将影像组学评分与传统影像特征、临床病理特征联合建立 Nomogram 图,进一步提升了对平均无病生存期的预测能力,这也是目前阶段影像组学研究中能够提高模型性能的较常用组合方式。上述研究共同证实了影像组学在发现乳腺癌 HER2 基因突变患者和预测乳腺癌患者靶向治疗疗效方面的重要潜能。

3 影像组学在肝细胞癌中的应用

肝癌位居全球恶性肿瘤死亡病例第 3 位,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是其最常见类型,其中对 TKI 靶向治疗反应敏感的患者,能较快地改善多种临床症状,预后效果良好。但仍有一些不敏感肝癌患者进展较快,存活期长短不一,且很难检测出 TKI 药物在基因层面是否具有抗药性。国内外研究机构及学者尝试通过影像组学无创性解决了该医学难题。

3.1 影像组学在肝癌基因突变预测方面的应用 既往研究利用动态 CT 增强成像特征预测肝癌全基因表达系统,提出 28 个影像特征有潜力解码 78% 的全基因表达谱,无创性解读肝细胞增殖活性与合成能力。Feng 等^[15]通过来自于三个医疗中心的手术前 CT 影像组学特征预测 HCC 亚型粗梁型(macrotrabecular-massive pattern, MTM)的潜力。采用 Cox 比例回归确定 PFS 的预警值,最终选取 11 个纹理特征建立 MTM 亚型预测模型,AUC 值在训练集,内部测试集和外部测试集分为 0.84、0.80 和 0.74。此外,微血管侵犯与肝癌患者治疗及预后密切相关,是影响 HCC 术后复发及局部淋巴转移、远处转移的重要因素之一,然而微血管侵犯只能通过术后病理学确

诊。Sim 等^[16]通过手术前 MRI 检查预测微血管侵犯准确率 87.80%、灵敏度 73.30%、特异度 94.10%,提出影像组学预测微血管侵犯对选择治疗措施及改善患者预后具有确切价值。

3.2 影像组学在肝癌 TKI 靶向治疗方面的应用 在 TKI 靶向治疗的疗效纵向监测中,Fu 等^[17]研究证实了在导管动脉化疗的栓塞术和索拉非尼治疗的 HCC 患者中,影像组学特征可作为成像生物标记物进行有效的预后预测。Sato 等^[18]对肝癌患者术前 MRI 增强人工智能(artificial intelligence, AI)特别是深度学习进行综合分析,结合多种机器学习方法可以对其治疗反应和术后复发进行有效预测,帮助临床医生选择最合适个体化的治疗方案。Zhang 等^[19]学者前瞻性分析增强 MRI 影像组学特征在预测 HCC 术后早期复发中的价值,采用最小绝对收缩和选择算法筛选出 14 个最稳健特征构建影像组学得分,并利用多因素 logistic 回归建立包括 α -甲胎蛋白水平、血管侵犯和肿瘤不光滑边缘的综合临床-影像 Nomogram 图,结果表明影像组学 Nomogram 图比临床影像 Nomogram 图有更好鉴别效能,AUC 分别为 0.84、0.80。以上研究表明影像组学特征可提供多维度空间和时间的肿瘤异质性信息,在肝癌靶向治疗前后评估中具有广阔的应用前景,可为肝癌精准诊疗提供新机遇。

4 总结

近几十年来,影像组学联合临床病理学特征在靶向基因突变预测及靶向治疗评估中显示了较高价值,但它尚未转化为临床实践。目前关于影像组学研究多为 200 例以下数据集的回顾性分析,当检查的影像组学特征远远大于病例数时,可能会导致特征选择偏倚和多重共线性问题,且大多研究在单中心完成,缺乏外部中心验证,无法证明模型的适配性和稳定性。另外,由于在对肿瘤感兴趣区的勾画的过程中,消耗时间较长,继而直接影响其在临床应用的便利性。但值得一提的是,由于深度学习的图像分割相关技术快速发展,在不远的将来可能实现自动识别和精准分割肿瘤区域,以便更好地应用于临床。影像组学将有望成为放射学的有力工具,并将提高肿瘤生物学认识和开发用于基因检测的成像替代品,这将促进精准医学。

参考文献

- 1 Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice

- guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(5):497-530.
- 2 Agazzi GM, Ravanelli M, Roca E, et al. CT texture analysis for prediction of EGFR mutational status and ALK rearrangement in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Radiol Med*, 2021, 126(6):786-794.
 - 3 Zhang M, Bao Y, Rui W, et al. Performance of 18F-FDG PET/CT radiomics for predicting EGFR mutation status in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:568857.
 - 4 Yang X, Dong X, Wang J, et al. Computed tomography-based radiomics signature: A potential indicator of epidermal growth factor receptor mutation in pulmonary adenocarcinoma appearing as a subsolid nodule[J]. *Oncologist*, 2019, 24(11):e1156-e1164.
 - 5 Yousefi B, La Riviere MJ, Cohen EA, et al. Combining radiomic phenotypes of non-small cell lung cancer with liquid biopsy data may improve prediction of response to EGFR inhibitors[J]. *Sci Rep*, 2021, 11:9984.
 - 6 Tang X, Yuan L, Yan WF, et al. Machine learning-based CT radiomics analysis for prognostic prediction in metastatic non-small cell lung cancer patients with EGFR-T790M mutation receiving third-generation EGFR-TKI osimertinib treatment[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:719919.
 - 7 Yang F, Zhang J, Zhou L, et al. CT-based radiomics signatures can predict the tumor response of non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy and targeted therapy[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32:1538-1547.
 - 8 Zhu JM, Sun L, Wang L, et al. Radiomics combined with clinical characteristics predicted the progression-free survival time in first-line targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation[J]. *BMC Res Notes*, 2022, 15(1):140.
 - 9 Bhattacharjee A, Rajendra J, Dikshit R, et al. HER2 borderline is a negative prognostic factor for primary malignant breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 181:225-231.
 - 10 La FD, Fanizzi A, Campobasso F, et al. Radiomic analysis in contrast enhanced spectral mammography for predicting breast cancer histological outcome[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(9):708.
 - 11 Song L, Li C, Yin J, et al. Texture analysis using semi-quantitative kinetic parameter maps from DCE-MRI: Preoperative prediction of HER2 status in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 8(11):675160.
 - 12 蒲燕燕, 许华权, 张佩佩, 等. 多模态 MRI 增强结合弥散加权成像对非哺乳期乳腺炎的鉴别[J]. *全科医学临床与教育*, 2023, 21(1):10-13.
 - 13 Braman NM, Etesami M, Prasanna P, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1):57.
 - 14 Bitencourt AGV, Gibbs P, Rossi SC, et al. MRI-based machine learning radiomics can predict HER2 expression level and pathologic response after neoadjuvant therapy in HER2 overexpressing breast cancer[J]. *EBio Med*, 2020, 61:103042.
 - 15 Feng Z, Li H, Liu Q, et al. CT Radiomics to predict macrotrabecular-massive subtype and immune status in hepatocellular carcinoma[J]. *Radiology*, 2023, 307(1):e221291.
 - 16 Sim JZT, Hui TCH, Chuah TK, et al. Efficacy of texture analysis of pre-operative magnetic resonance imaging in predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Clin Oncol*, 2022, 13(11):918-928.
 - 17 Fu S, Chen S, Liang C, et al. Texture analysis of intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: Prognosis and patients' selection of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23):37855-37865.
 - 18 Sato M, Tateishi R, Yatomi Y, et al. Artificial intelligence in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(3):551-560.
 - 19 Zhang Z, Jiang H, Chen J, et al. Hepatocellular carcinoma: Radiomics nomogram on gadoteric acid-enhanced MR imaging for early postoperative recurrence prediction[J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1):22.

(收稿日期 2023-10-04)

(本文编辑 高金莲)