

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

影像基因组学及其在肾透明细胞癌中的研究进展

张璐, 吴松

引用本文:

张璐, 吴松. 影像基因组学及其在肾透明细胞癌中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(05): 486-489.

ZHANG Lu, WU Song. Radiogenomics and Its Research Progress in Renal Clear Cell Carcinoma[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(05): 486-489.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1429>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肿瘤纯度——肿瘤研究中一个被忽视的潜在混杂因素

Tumor Purity: A Potential Ignored Confounder in Tumor Research

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 570-574 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0018>

全外显子测序在乳腺癌发病机制及诊疗中的研究进展

Progress of Whole Exon Sequencing in Pathogenesis and Diagnosis of Breast Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(05): 482-485 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1394>

肾细胞癌的分子遗传学改变研究进展

Research Progress on Molecular Genetic Alterations of Renal Cell Carcinoma

肿瘤防治研究. 2018, 45(4): 258-262 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1111>

癌症基因组图集数据库及其应用

The Cancer Genome Atlas Database and Its Application

肿瘤防治研究. 2018, 45(3): 171-174 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0814>

肺癌分子生物学研究进展

Recent Advances of Molecular Genetic Characteristics of Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 800-804 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0262>



杂志官网



微信公众号

影像基因组学及其在肾透明细胞癌中的研究进展

张璐¹, 吴松²

Radiogenomics and Its Research Progress in Renal Clear Cell Carcinoma

ZHANG Lu¹, WU Song²

1. Medical College, Anhui University of Science & Technology, Huainan 232000, China;

2. Institute Urology of Shenzhen University, Department of Urology, The Third Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518000, China

Corresponding Author: WU Song, E-mail: doctor_wusong@126.com

Abstract: Radiogenomics research is one of the most important applications of artificial intelligence in the field of medicine. It is a new booming emerging discipline recent years. It combines image omics and genomics to make relatively intuitive research on disease in a non-invasive and efficient way. This review introduces the definition, advantages, methods and application fields of imaging genomics. We highlight the research progress of radiogenomics in clear cell renal cell carcinoma, to achieve accurate diagnosis of cancer and make optimal individualized treatment regimen.

Key words: Radiogenomics; Clear cell renal cell carcinoma; Computed tomography; Tumor marker

摘要: 影像基因组学是人工智能在医疗领域的重要应用之一, 是近年来蓬勃发展的一门新兴学科, 它将影像组学和基因组学结合起来, 以一种无创、高效的方式, 相对直观地反映出疾病的变化。本综述介绍了影像基因组学的定义、优势、方法和应用领域, 重点介绍了影像基因组学在肾透明细胞癌中的研究进展, 以期对肾透明细胞癌进行早期精准诊断, 为患者制定最佳的个体化治疗方案。

关键词: 影像基因组学; 肾透明细胞癌; CT; 肿瘤标志物

中图分类号: R737.11

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

近年来, 影像图片与基因组学数据之间的关联以及如何将两者相结合来诊疗疾病是医学研究的热点。影像基因组学是影像组学与基因组学结合的产物, 同时继承了影像组学和基因组学两者的优点, 并在疾病的诊疗中发挥了1+1>2的作用。影像基因组学已经在许多疾病尤其是癌症的诊断、分型、预后判断方面有了广泛的探索。肾细胞癌简称肾癌, 起源于肾小管上皮细胞, 是最常见的肾脏恶性肿瘤, 约占肾脏恶性肿瘤的90%以上, 其中肾透明细胞癌是最常见的病理类型, 约占肾癌的60%~85%^[1]。肾透明细胞癌的临床诊断主要依靠影像学检查。随着影像技术的不断发

展, 分辨率不断提高, 使得无症状肾癌的发现率明显增高, 肾癌的治疗方法从过去创伤较大的根治性肾切除术, 发展成了各种尽量保留部分肾脏结构的手术。二代测序、microRNA表达谱等高通量生物学技术的进步, 使得新的标志物将可投入到肾癌的诊断中, 为制订治疗方案以预后判断提供较大指导作用。本文就影像基因组学在肾透明细胞癌中的研究进展作一综述。

1 影像基因组学

影像基因组学(Radiogenomics)是人工智能在医疗领域的重要应用之一, 是近年来蓬勃发展的一门新兴学科。2002年发表在Radiotherapy and Oncology上的一篇文章, 首次提出这一概念^[2]。当时是研究肿瘤放疗疗效与基因之间的关系, 随后逐渐演变为一种找寻影像特征与基因表达数据之间关联的新技术。影像基因组学继承了影像学无创、实时、可重复的优点, 运用计算机断层扫描(CT)、正电子发射断层扫描(PET)和磁共振成像(MRI)等技术, 多维度地获取病变的全局

收稿日期: 2018-11-09; 修回日期: 2019-03-14

基金项目: 广东省科技创新战略专项基金(2018A030310595)

作者单位: 1. 232000 淮南, 安徽理工大学医学院;
2. 518000 深圳, 深圳大学泌尿外科研究所, 深圳大学第三附属医院泌尿外科

通信作者: 吴松, E-mail: doctor_wusong@126.com

作者简介: 张璐(1994-), 女, 硕士在读, 主要从事泌尿系统肿瘤以及生物信息分析研究

信息^[3]。同时影像基因组学也继承了基因组学可快速获取和分析大量生物数据,并将其应用于疾病研究中的优势。相比只是反映某个时间点上(即在活检/切除肿瘤时)取样部位的基因表达水平的基因芯片分析,影像基因组学有望通过影像特征反映出整个肿瘤组织的基因表达水平。

影像基因组学的具体方法是,获得大量患者的医疗影像数据和基因表达谱数据,人工或用算法将肿瘤区域勾勒出来,从空间上分成不同的亚区。用CT影像图片的灰度信息建立每个像素的二维特征向量,提取放射影像的形状边缘特征、像素密度特征、质地特征等,经统计学途径以及主成分分析对所提取的影像特征数据量化和降维^[4]。通过权重基因和共表达网络分析建立高度相关性的基因模块,将提取的影像特征去冗余后与某些基因或建立的基因模块进行关联。经通路分析将选出来的基因/基因模块进行生物学功能注释,建立预测和(或)分类模型来解释影像纹理。最后,交叉验证以减少偏差,得出的结论用临床试验进行验证^[5]。

当前,影像基因组学的应用领域主要在以下方面:(1)建立成像表型—基因型的双向关系。Zhou等^[6]在研究非小细胞肺癌时,定义了一个通过表皮生长因子信号通路抑制癌细胞生长的基因模块“metagene 19”,表现在CT影像中的特点是毛玻璃不透明状,结节边缘不规则、不清晰以及网状结构。知道这种关联就可视觉特征来收集肿瘤基因表达情况,实现“非侵入性活检”。(2)影像组学和基因组学相结合,实现通过影像将疾病分型。Wu等^[7]分析了100多例乳腺癌患者的动态增强MRI数据,通过提取肿瘤组织和周围实质的定量成像特征,在基因表达基础上进行成像亚型聚类。这项研究有助于补充现有的组织病理学方法,从而对乳腺癌患者进行更加细致地分类。(3)用成像特征替代基因表达信息,对肿瘤进行诊断和分期。一项结直肠癌患者术前淋巴结转移的相关性研究^[8],利用影像基因组学方法构建了结直肠癌术前淋巴结转移预测模型,用于淋巴结转移概率的预测,提高了CT影像学评估的准确率。(4)用成像特征替代基因表达信息判断疾病预后。Huang等^[9]用影像基因组学的方法建立CT影像模型,用来判断非小细胞肺癌患者病情进展的风险情况,预测早期(I/II期)非小细胞肺癌的三年无进展生存期。(5)用成像特征替代基因表达信息预测药物疗效和耐药性,指导肿瘤的个体化治疗。Narang等^[10]分析TCGA中79例胶质瘤患

者CD3 mRNA表达量与核磁T1、T2加权成像的关系,从而可以用肿瘤MRI影像特征建立一个预测模型,评估出恶性胶质瘤中CD3阳性T细胞的浸润状态,指导患者后续的免疫治疗。

2 影像基因组学在肾透明细胞癌中的研究进展

肾透明细胞癌是最常见的肾癌病理类型,约占肾癌的60%~85%,临床诊断主要依靠高清晰度和分辨率的CT影像进行诊断,尤其是增强CT对于肾脏占位性病变的定性诊断有着极其重要的价值^[1]。已有研究表明,肾透明细胞癌患者的一些影像特征与某些基因的表达情况有明显的相关性,包括肿瘤边界是清楚还是模糊、肿瘤结节增生、内生肿瘤血管形成、囊性还是实性组成、生长模式是向外还是向内、肾脏血管的侵袭性、瘤内钙化。影像基因组学对数据的挖掘可实现肾透明细胞癌早期发现、精确诊断、个体化治疗选择,从而提高肾透明细胞癌患者生存率。

2.1 影像特征和单个基因之间的关系

研究发现,肿瘤边界清楚,肿瘤结节增强,瘤内血管生成与*VHL*突变有关($P=0.013, 0.021, 0.018$)。*VHL*是肿瘤抑制因子,其功能的丧失对缺氧诱导因子具有上调作用,触发肾透明细胞癌的新血管生成,肿瘤侵袭性增加^[11]。因此,通过增强CT影像上的肿瘤结节异质增强和肿瘤内粗大血管分布等特征,可判断该患者是否潜在*VHL*突变。Karlo等^[12]发现*VHL*和*PBRM1*突变在实性肿瘤中比囊性肿瘤中更常见。肿瘤抑制因子*PBRM1*,编码核小体重构复合物,阻止DNA接触RNA聚合酶和转录因子,*PBRM1*的突变状态会影响肾透明细胞癌对免疫检查点抑制剂的反应^[13]。*KDM5C*是组蛋白脱甲基酶,参与转录调节和染色体重塑^[14]。肾透明细胞癌的*KDM5C*、*BAP1*突变与肾静脉血管侵袭性相关($P=0.022, 0.046$),这个结论支持*BAP1*和*KDM5C*的突变影响肾透明细胞癌的恶性程度和预后^[15]。肿瘤边界不清以及肿瘤钙化与*BAP1*突变有关,通常在恶性程度高的低分化肾透明细胞癌患者(Fuhrman 3级或4级)中常见,发生*BAP1*突变的患者的中位生存期相对更短^[16]。*BAP1*编码去泛素化酶,调节蛋白质的降解,与凝固性坏死有关^[17]。这些研究结果从遗传学的角度解释了为什么一些边缘不清楚的肾透明细胞癌患者预后差。除预后之外,*BAP1*突变可能使肾透明细胞癌对放疗更加敏感,增加肾透明细胞癌对mTORC1抑制剂的敏感度。如果最终证明肿瘤边界不清以及肿瘤钙化确实与*BAP1*突变有关,则可帮助这部分患者进行治疗选择^[18]。肿瘤的外生长

与mucin-4 (*MUC4*) 突变有关^[12,16]。*MUC4*基因编码糖蛋白膜结合黏蛋白,参与上皮的分化以及细胞信号转导的调控,帮助细胞抵御损伤,*MUC4*突变的肾透明细胞癌患者存活率高^[19]。外生型生长模式与*MUC4*突变之间存在关联,从一定程度上解释了为什么这种影像特征与肾透明细胞癌存活率高有关。

2.2 影像特征和基因模块之间的关系

目前大多数生物标志物鉴定研究都侧重于单一生物特征,但考虑到生物过程的复杂性,可能需要获得并整合多维度特征。Ghosh等^[20]介绍了一种成像—基因组管道在肾透明细胞癌中的运用。已知*BAP1*的突变与肿瘤级别和预后不良相关,研究者将增强CT图像中获取的肿瘤三维特征与基因突变状态相关联,建立了检测*BAP1*突变状态的假设模型,该模型可高度敏感和特异地检测*BAP1*突变状态。此项研究展现了三维影像模型作为非侵入性疾病生物标志物的前景。Jamshidi等^[21]尝试从增强CT图像中提取影像数据,构建肾透明细胞癌的分子检测替代物(SOMA)。将多种细胞转录相关的分子生物学特征匹配到细胞和组织的病理形态学特征,并且将这些特征与临床结果和治疗反应相关联,揭示组织形态特征、转录模式和预后之间的联系。此研究基于训练集构建影像基因组风险评分(radiogenomic risk score, RRS),用来预测疾病特异性生存等,然后在独立数据验证集中验证了RRS的预测能力,证明了可以在肾透明细胞癌患者中设计追踪定量分子表达的非侵入性图像分子检测替代物。在此基础上,Jamshidi等^[22]将转移性肾透明细胞癌患者的II期临床试验数据进行RRS的前瞻性成像分析,证实了RRS可成功将术前接受贝伐单抗治疗的转移性肾透明细胞癌患者的无进展生存期进行分层,这对于临床试验的设计和实施具有重要的指导意义。此类研究突出了图像表型的重要性,这些表型有望在肿瘤的日常临床评估中使用。SOMA这种建模概念还可推广到其他成像模式,如正电子发射断层扫描、磁共振成像、光学成像等,且适用于不同的分子组学类别。

3 肾透明细胞癌的影像基因组学发展方向

综上所述,肾透明细胞癌的影像基因组学研究已经有了一定的进展,但距离应用于临床诊疗还有很长的路要走。胶质瘤、肺癌、乳腺癌在此领域的研究比肾透明细胞癌要丰富,除了影像诊断应用的广泛性和精度在这些实体肿瘤诊疗中存在差异,还因为肾透明细胞癌在此领域的研究没有深入到高通量生物测序的各个层面。借鉴其他肿瘤中影像基因组

学的研究进展,近年来围绕肾透明细胞癌的影像基因组学研究有了新的突破,如转录组学,蛋白质组学等组学数据与MRI、PET、病理图片也纳入了研究范围。Bowen等^[23]基于mRNA表达的差异把肾透明细胞癌分成了m1~m4四类,将不同mRNA亚型的肾透明细胞癌与CT影像相关联进行研究,通过卡方检验和单变量回归分析等方法证明了m1亚类肿瘤边界更清晰($P=0.041$),m3亚类肿瘤边界不清楚($P=0.012$)。Cheng等^[24]进行基因共表达网络分析(GCNA),将基因聚类成共表达的基因模块,通过组织病理学图像和基因组数据的综合分析预测肾透明细胞癌预后。除了组织病理学图像之外,MRI在肾透明细胞癌的影像基因组学研究中也有很大应用潜力,肾透明细胞癌在MRI T1加权成像上表现为不均质的低信号或等信号;T2加权成像上则表现为高信号,对于邻近器官受侵、深静脉或下腔静脉内癌栓的判断优于CT。正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET),使用正电子核素为显像示踪剂,病灶摄取示踪剂以通过显像了解病灶功能的代谢情况,可宏观显示全身各脏器病理生理特征,定位病灶及显示病灶细微结构变化。这些多维度特征相互关联,可精确定位病灶,早期、快速、准确地发现肾透明细胞癌,判断肿瘤良、恶性。

4 影像基因组学研究的局限性和解决办法

虽然影像基因组学近年来发展势头迅猛,相关研究报道不断涌现,但影像基因组学还存在许多原理和方法上的不足。首先,同时拥有高质量影像资料和基因检测资料的患者数量较少,缺乏足够的样本量限制了此类研究的可重复性。其次,病灶扫描方式、影像科医生标注标准、图像提取重建算法、整个分析流程都需要进行标准化处理^[25]。肿瘤的异质性、肿瘤基因组数据的复杂性,需要算法和芯片的技术突破来解决生物医学数据的计算瓶颈。为减小匹配偏差,而将基因突变或影像特征分组成关联的做法会降低预测结果的准确性^[26]。此外,从不同角度提取出的病灶纹理特征存在冗余,如何准确去除冗余对数据进行标准化处理也是一个挑战。最后,许多研究缺少多重假设检验和对结论的实验验证^[27]。现有影像基因组学的发现如果在大型多机构研究中得到验证,将可用于肿瘤早期筛查,预测靶向药物的疗效,判断预后等临床决策中去。未来,更多高质量公共数据库的开放、各种生物样本库的建立、电子病历的整合和临床表现标注的增多使得可参考数据越来越丰富。自动化的影像特征提取,让

成像技术可更好地指导组织取样,确保获取有诊断价值的肿瘤组织进行基因测序^[26]。单细胞等新兴生物技术的成熟和普及,也期待与影像基因组学碰撞出新的火花。此外,可以进一步拓展其他组学数据(如DNA甲基化、DNA拷贝数、转录组、蛋白质组、代谢组)与各种影像特征之间关联的研究,从而挖掘出更多基于图像的量化特征指导临床实践^[28-29]。

参考文献:

[1] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册:2014版[M].北京:人民卫生出版社,2014:3-4. [Na YQ, Ye ZQ, Sun YH, et al. The 2014 edition of the Chinese department of urology disease diagnosis and treatment guide manual[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2014: 3-4.]

[2] 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(2): 131-40.

[3] Rutman AM, Kuo MD. Radiogenomics: creating a link between molecular diagnostics and diagnostic imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2009, 70(2): 232-41.

[4] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-77.

[5] Stoyanova R, Pollack A, Takhar M, et al. Association of multiparametric MRI quantitative imaging features with prostate cancer gene expression in MRI-targeted prostate biopsies[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 53362-76.

[6] Zhou M, Leung A, Echegaray S, et al. Non-Small Cell Lung Cancer Radiogenomics Map Identifies Relationships between Molecular and Imaging Phenotypes with Prognostic Implications[J]. *Radiology*, 2018, 286(1): 307-15.

[7] Wu J, Cui Y, Sun X, et al. Unsupervised Clustering of Quantitative Image Phenotypes Reveals Breast Cancer Subtypes with Distinct Prognoses and Molecular Pathways[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3334-42.

[8] Huang YQ, Liang CH, He L, et al. Development and Validation of a Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2157-64.

[9] Huang Y, Liu Z, He L, et al. Radiomics Signature: A Potential Biomarker for the Prediction of Disease-Free Survival in Early-Stage (I or II) Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Radiology*, 2016, 281(3): 947-57.

[10] Narang S, Kim D, Aithala S, et al. Tumor image-derived texture features are associated with CD3 T-cell infiltration status in glioblastoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101244-54.

[11] Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis[J]. *Nature*, 1999, 399(6733): 271-5.

[12] Karlo CA, Di Paolo PL, Chaim J, et al. Radiogenomics of clear cell renal cell carcinoma: associations between CT imaging features and mutations[J]. *Radiology*, 2014, 270(2): 464-71.

[13] Nargund AM, Osmanbeyoglu HU, Cheng EH, et al. SWI/SNF tumor suppressor gene PBRM1/BAF180 in human clear cell kidney cancer[J]. *Mol Cell Oncol*, 2017, 4(4): e1342747.

[14] Hoffmann I, Roatsch M, Schmitt ML, et al. The role of histone

demethylases in cancer therapy[J]. *Mol Oncol*, 2012, 6(6): 683-703.

[15] Manley BJ, Reznik E, Ghanaat M, et al. Characterizing recurrent and lethal small renal masses in clear cell renal cell carcinoma using recurrent somatic mutations[J]. *Urol Oncol*, 2019, 37(1): 12-7.

[16] Ge YZ, Xu LW, Zhou CC, et al. A BAP1 Mutation-specific MicroRNA Signature Predicts Clinical Outcomes in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients with Wild-type BAP1[J]. *J Cancer*, 2017, 8(13): 2643-52.

[17] Pena-Llopis S, Vega-Rubin-de-Celis S, Liao A, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(7): 751-9.

[18] Shinagare AB, Vikram R, Jaffe C, et al. Radiogenomics of clear cell renal cell carcinoma: preliminary findings of The Cancer Genome Atlas-Renal Cell Carcinoma (TCGA-RCC) Imaging Research Group[J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(6): 1684-92.

[19] Chaturvedi P, Singh AP, Chakraborty S, et al. MUC4 mucin interacts with and stabilizes the HER2 oncoprotein in human pancreatic cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(7): 2065-70.

[20] Ghosh P, Tamboli P, Vikram R, et al. Imaging-genomic pipeline for identifying gene mutations using three-dimensional intra-tumor heterogeneity features[J]. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2015, 2(4): 041009.

[21] Jamshidi N, Jonasch E, Zapala M, et al. The Radiogenomic Risk Score: Construction of a Prognostic Quantitative, Noninvasive Image-based Molecular Assay for Renal Cell Carcinoma[J]. *Radiology*, 2015, 277(1): 114-23.

[22] Jamshidi N, Jonasch E, Zapala M, et al. The radiogenomic risk score stratifies outcomes in a renal cell cancer phase 2 clinical trial[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(8): 2798-807.

[23] Bowen L, Xiaojing L. Radiogenomics of Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Associations Between mRNA-Based Subtyping and CT Imaging Features[J]. *Acad Radiol*, 2018, pii: S1076-6332(18)30241-1.

[24] Cheng J, Zhang J, Han Y, et al. Integrative Analysis of Histopathological Images and Genomic Data Predicts Clear Cell Renal Cell Carcinoma Prognosis[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e91-e100.

[25] Larue RT, Defraene G, DE Ruyscher D, et al. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures[J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1070): 20160665.

[26] Bai HX, Lee AM, Yang L, et al. Imaging genomics in cancer research: limitations and promises[J]. *Br J Radiol*, 2016, 89(1061): 20151030.

[27] Mazurowski MA. Radiogenomics: what it is and why it is important[J]. *J Am Coll Radiol*, 2015, 12(8): 862-6.

[28] Chidester B, Do MN, Ma J. Discriminative bag-of-cells for imaging-genomics[J]. *Pac Symp Biocomput*, 2018, 23: 319-30.

[29] Gevaert O, Mitchell LA, Achrol AS, et al. Glioblastoma Multiforme: Exploratory Radiogenomic Analysis by Using Quantitative Image Features[J]. *Radiology*, 2015, 276(1): 313.

[编辑: 安凤; 校对: 黄国玲]

作者贡献:

张璐: 相关文献的查阅及筛选、文章撰写及修改
吴松: 提出科学问题、论文指导及审查