

综述

影像组学在肝癌中应用的研究进展*

潘杰¹ 毛景松² 姚天虹¹
许书语¹ 楚成超¹ 李东^{1,*}
刘刚^{1,3}

1.厦门大学公共卫生学院分子影像暨转化
医学研究中心(福建 厦门 361102)

2.厦门大学附属翔安医院放射科
(福建 厦门 361102)

3.厦门大学人工智能研究院
(福建 厦门 361102)

【摘要】肝癌是最常见的恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率一直位于癌症排名的前列，已然对全世界人类的健康构成严重的威胁。影像组学指高通量从影像学图像中提取大量图像特征，来量化肿瘤组织在医学成像中表现出的差异，其研究流程主要包括：(1)图像的获取；(2)图像的分割；(3)特征的提取和量化；(4)特征的选择(降维)；(5)模型的建立和评估。影像组学作为一种非侵入式、高效的方法，已广泛应用于肝癌的诊断、疗效评估和预后预测等方面，为肝癌患者选择个性化、精准化的治疗方案提供了参考。本文主要探究近年来影像组学在肝癌领域应用的研究进展，并展望肝癌影像组学的发展前景。

【关键词】影像组学；肝癌；诊断；术前预测

【中图分类号】R445.2；R445.3；R735.7

【文献标识码】A

【基金项目】科技部国家重点研发计划
(2017YFA0205201)；

国家自然科学基金杰出青年基金项目
(81925019)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.04.061

The Research Progress in the Application of Radiomics in Liver Cancer*

PAN Jie¹, MAO Jing-song², YAO Tian-hong¹, XU Shu-yu¹, CHU Cheng-chao¹, LI Dong^{1,*}, LIU Gang^{1,3}.

1.State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics and Center for Molecular Imaging and Translational Medicine School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China.

2.Radiology Department, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

3.Institute of Artificial Intelligence, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

ABSTRACT

Liver cancer is one of the most common malignancies, and its morbidity and mortality rates have been at the top of cancer leader boards, already posing a serious threat to human health worldwide. Radiomics refers to the high-throughput extraction of large amounts of image features from radiographic images to quantify the differences in oncologic tissues. The research process mainly includes: (1) image acquisition; (2) image segmentation; (3) feature extraction and quantification; (4) feature selection (dimensionality reduction); (5) model establishment and evaluation. As a non-invasive and efficient method, radiomics has been widely used in the diagnosis, curative effect evaluation and prognosis prediction of liver cancer, providing a reference for patients with liver cancer to choose personalized and accurate treatment plans. This article mainly explores the research progress of radiomics in the field of liver cancer in recent years, and looks forward to the development prospect of radiomics in liver cancer.

Keywords: Radiomics; Liver Cancer; Diagnosis; Preoperative Prediction

全球癌症数据^[1]显示，2018年全球肝癌新发病例数为841080例，死亡病例数为781631例，肝癌在全球癌症发病率和死亡率排名中分别位于第六和第四，已然对全世界人类的健康构成严重的威胁。肝癌分为原发性肝癌和继发性肝癌两大类，原发性肝癌主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和肝细胞癌-肝内胆管癌(HCC-ICC)混合型，其中肝细胞癌是最常见的原发性肝癌，占原发性肝癌的75%~85%^[1]。

肝癌在早期没有明显的临床症状，发现时常常已经处于中晚期，导致许多肝癌患者错过最佳的治疗时机。复发一直威胁着肝癌患者的长期生存，肝癌发生复发后的治疗要比初始治疗更加困难，并且复发后治疗的疗效也会不尽人意^[2]。与肝癌复发密切相关的是肿瘤表型和微环境的信息，已有研究表明微血管浸润的发生、病理分级高等都是可能导致肝癌复发的危险因素^[3-4]。常见的肝癌治疗方法有肝切除术、肝移植术、介入治疗、射频消融术和放化疗等。手术治疗(肝切除术和肝移植术)是患者获得长期生存最重要的手段，肝切除术是早期肝功能良好的HCC患者的主要治疗方法，切除后5年复发率接近70%，其中三分之二的复发发生在2年内^[5]。肝移植术是肝癌的一种根治性治疗方法，尽管符合米兰(Milan)标准的患者肝移植后5年生存率可以达到75%^[6]，但由于器官供应的短缺以及Milan标准过于苛刻，能接受肝移植术的患者极少。对于晚期肝癌患者，应考虑全身靶向药物治疗及免疫抑制剂治疗来尽可能延长患者生存时间^[7]。除此之外的肝癌治疗方法还有很多，联合多个治疗方案可以增进治疗疗效^[5,8]。尽管有这些治疗方法的存在，但是肝癌术后复发和转移仍然是一个重大的临床挑战。因此，基于肝癌不易发现、疗效欠佳、复发率高和预后差等特点，迫切的需要一种有效的方法对肝癌进行早期诊断、病理特征的预测、疗效评估以及预后预测。影像组学(radiomics)作为一种非侵入式、高效的方法，指高通量地从影像学图像中提取大量图像特征，来量化肿瘤组织在医学成像中表现出的差异^[9-10]，将影像、临床和计算机技术相结合，近年来已在肝癌的诊断、疗效评估和预后预测等相关研究中取得巨大的进展。本文主要探究近年来影像组学在肝癌领域应用的研究进展。

1 影像组学简介

传统上，医学成像一直是主观或定性科学。近年来，随着人工智能的飞速发展，数据挖掘技术在医学成像分析领域取得了突破性进展，开创了影像组学这一新兴研究领域。影像组学可以对整个肿瘤进行全面分析，能够获取反映潜在病理生理信息的高维、可挖掘特征，用来解决肿瘤异质性的问题。影像组学的概念最早是由荷兰学者Lambin等^[9]于2012年提出的，Lambin等将其定义为“高通量地从影像学图像中提取大量图像特征”。影像组学的研究流程主要包括：(1)图像的获取；(2)图像的分割；(3)特征的提取和量化；(4)特征的选择(降维)；(5)模型的建立和评估。

2 影像组学在肝癌中的临床应用

【第一作者】潘杰，男，硕士研究生，主要研究方向：分子影像探针、纳米递药系统。E-mail: 1043702290@qq.com

【通讯作者】李东，男，助理教授，主要研究方向：分子影像探针、生物医学材料。E-mail: lidong3168@foxmail.com

2.1 影像组学用于肝癌的诊断及分期分级 高通量数据的挖掘分析将进一步提高肝癌影像诊断的准确性。在肝癌患者发病早期,影像组学可以准确判断肝癌类型、侵袭情况和病理分级,这在后续的临床决策中具有重要意义。

区别诊断不同类型原发性肝癌的必要性:对于HCC、ICC或HCC-ICC混合型,选择治疗方案(包括肝切除、肝移植、局部治疗或化放疗等)的策略有所不同。先前已有研究表明,即使经过根治性切除,HCC-ICC混合型相对于HCC和ICC的预后要更差^[11],ICC的长期生存率要比HCC更低^[11-12]。为了优化非侵入性的影像学诊断,Lewis等^[13]通过磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)定量表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值获取ADC直方图参数,结果显示结合ADC直方图的第5百分位数、男性以及肝脏影像报告和数据管理系统(liver imaging reporting and data system, LI-RADS)能够获得鉴别HCC与其他原发性肝癌(ICC和HCC-ICC混合型)的最佳预测模型,受试者工作特征曲线下方的面积(area under curve, AUC)分别为0.90和0.89。据报道,近三分之二的HCC-ICC混合型患者存在影像学误诊^[14],Liu等^[15]建立支持向量机(support vector machine, SVM)模型来鉴别HCC-ICC混合型与ICC和HCC,研究发现由磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)影像组学特征建立的模型表现出区分HCC-ICC混合型和非HCC-ICC混合型(ICC和HCC)的最佳性能,平均AUC为0.77。相比于传统影像学鉴别不同原发性肝癌的低效性,这些研究表明影像组学方法可以更好地为不同类型的原发性肝癌的诊断提供准确的信息。

一旦鉴别诊断出HCC,就应进行病理分级以评估预后状况,准确地识别肝癌的病理分级对于做出临床决策至关重要。先前已有许多研究表明,病理分级是影响肝癌复发的因素之一,分级越高的HCC患者发生复发的风险越高^[4, 16]。Oh等^[17]证实计算机断层扫描(computed tomography, CT)纹理分析区分病理分级的可行性,发现在肝动脉期CT图像上从精细纹理到粗糙纹理量化的正像素均值(mean of positive pixels, MPP)与肝癌的病理分级显著正相关($P < 0.05$)。Mao等^[18]利用基于对比增强计算机断层扫描(contrast-enhanced computed tomography, CECT)的影像组学标签术前预测HCC的病理分级,通过递归特征消除方法选择图像特征来构建影像组学标签,并利用极端梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost)算法建立了HCC病理分级的预测模型。结果显示在测试集中,基于动脉期图像和动脉期-静脉期图像的影像组学标签在区分高分级和低分级HCC方面具有良好的性能,AUC分别为0.7186(95%CI: 0.5900~0.8472)和0.7579(95%CI: 0.6296~0.8863)。临床因素与动脉期-静脉期图像的影像组学标签相结合时所构建的组合模型的表现要优于其他模型,AUC提高到0.8014(95%CI: 0.6899~0.9129)。以上这些研究充分发挥了影像组学非侵入性的优势,并且成功证实了定量的图像特征与HCC病理分级之间存在潜在关联。

在常规检查中,很难根据平扫CT图像在视觉上直接判断肝癌的良性和恶性。Yin等^[19]研究基于平扫CT的影像组学标签与肝肿瘤良恶性之间的相关性,通过结合最小绝对值收敛和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)算法和逐步Logistic回归两种筛选方法最终挑选出13个影像组学标签。利用十折交叉验证分析Logistic回归模型区分肝癌良恶性的性能,得出平均AUC为0.87,表明筛选出的影像组学标签可以在诊断肝癌良恶性时发挥重要作用,并且所建立的模型具有潜在的临床应用价值。Yao等^[20]建立基于超声(ultrasound, US)图像的影像组学分析系统用于HCC良恶性的鉴别诊断,从多参数US图像中建立鉴别HCC良恶性的模型,研究显示该影像组学模型具有区分HCC良恶性优越的性能(AUC = 0.94, 95%CI: 0.88~0.98)。该研究证明基于多参数超声图像的影像组学分析在鉴别HCC良恶性上具有潜在的可行性和有效性,这对HCC的诊断和选择最佳治疗方法具有重要的意义。

2.2 影像组学用于肝癌病理学特征的预测 肝癌的复发一直威胁着肝癌患者的长期生存,与肝癌复发密切相关的是病理学特征的信息,已有研究表明微血管浸润(microvascular invasion,

MVI)的发生是可能导致肝癌复发的危险因素^[3]。尽管在手术前经常可以通过CT和MRI在内的互补成像方式检测到大血管浸润,但由于微血管浸润是一种组织病理学诊断,因此很少能在术前确诊MVI。MVI的存在表明肝癌的侵略性行为和不良的生存结果,Sumie等^[3]研究发现MVI程度越严重的肝切除术HCC患者2年无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)越低,MVI同样也影响着肝移植HCC患者的生存率^[21]。Lee等^[22]通过识别相关的图像生物标志物以预测肝癌中的MVI,发现三种MRI影像学特征是单发性HCC发生MVI的危险因素:动脉期瘤周增强(OR = 5.184, 95%CI: 2.228~12.063),肿瘤边缘不光滑(OR = 3.555, 95%CI: 1.627~7.769),肝胆期肿瘤周围低强度(OR = 4.705, 95%CI: 1.671~13.246)。该研究表明将这两个或三个特征相结合,可以作为术前预测MVI的图像生物标志物。定量图像分析在MVI的预测中也得到广泛使用,Hu等^[23]利用对比增强超声(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)获取影像组学评分来预测HCC中的MVI,多元Logistic回归分析表明影像组学评分、甲胎蛋白水平和肿瘤大小是MVI的独立预测因子,由这三个因素相结合建立的影像组学列线图具有良好的预测性能(AUC = 0.731, 95%CI: 0.647~0.815)。Huang等^[24]探索术前MRI直方图分析在预测HCC患者发生MVI中的价值,结果显示利用门静脉期图像的第1百分位数预测MVI的准确性最高(AUC = 0.88, 95%CI: 0.79~0.98)。Zheng等^[25]基于CT图像进行定量纹理分析来预测MVI,发现在肿瘤 ≤ 5 cm的患者中,基于角度共生矩阵的定量特征预测MVI的AUC、阳性预测值和阴性预测值分别为0.80、63%和85%。影像组学方法为术前预测HCC患者的MVI发生情况提供了希望,临床医生可以根据影像组学分析得到的结果进一步优化治疗方案。

2.3 影像组学用于肝癌疗效评估及预后预测 肝切除术是肝癌患者的首选治疗方法,可提供良好的早期和长期治疗效果,但仍然需要一种可行且可重复的方法来识别术后复发和死亡的高风险患者,这将有助于选择更可能从手术中受益的患者。Zhou等^[26]建立基于CT图像的影像组学标签并评估其术前预测HCC早期复发(≤ 1年)的能力,利用LASSO-Logistic回归从动脉期和门静脉期CT图像中挑选出21个影像组学特征建立影像组学标签,结果显示该影像组学标签具有良好的预测能力(AUC = 0.817, 95%CI: 0.758~0.866),将影像组学标签与临床因素相结合建立的组合模型具有最佳的预测性能(AUC = 0.836, 95%CI: 0.779~0.883)。Wang等^[27]利用基于MRI的影像组学标签与临床因素(AFP和ASL)相结合建立影像组学模型来预测根治性肝切除术后HCC患者的5年生存率,该模型在训练集和验证集中显示出良好的预测能力(平均AUC分别为0.9804和0.7578),校准曲线证明了训练集和验证集的预测5年生存率和实际5年生存率之间有很好的-致性,决策曲线显示影像组学模型在临床应用方面具有良好的实用性。Zheng等^[28]建立影像组学评分(rad-score)以预测单发性HCC患者的术后复发和生存率,结果在训练集和验证集中都表明影像组学评分是疾病进展时间(time to progression, TTP)和总生存期(overall survival, OS)的独立预后因素,验证集中复发的风险比(hazard ratio, HR) = 1.890, 95%CI: 1.04~3.436;生存的HR = 3.236, 95%CI: 1.416~7.407。基于影像组学评分和临床病理因素建立了预测单发性HCC患者复发和生存的列线图,该列线图优于传统的分期系统,为预测单发性HCC患者的预后提供了更加便利的方法,并可能影响手术方案的制定。

复发已成为影响肝移植术疗效的主要因素之一,对于复发率高的患者,不建议进行肝移植,进而可以将稀缺的器官资源分配给急需肝移植且预后良好的患者,因此,需要对肝移植术后预后差的患者进行术前预测。Guo等^[29]基于动脉期CECT图像采用LASSO-Cox回归模型构建影像组学标签,根据影像组学标签将肝癌患者分为高风险组和低风险组,两组的RFS具有显著差异(验证集 $p = 0.011$)。基于影像组学标签和临床危险因素建立的组合模型具有预测RFS良好的性能,验证集中一致性指数(concordance index, C-index)为0.789(95%CI: 0.620~0.957)。该研究表明影像组学标签能够术前预测出预后差的肝癌患者,为采取针对性的预防措施提供了参考的信息。

索拉非尼是一种多激酶抑制剂，已被确立为晚期肝癌患者的标准一线治疗药物。由于索拉非尼在抑制肿瘤生长过程中会影响正常组织，使得与该药物相关的不良事件的发生率居高不下^[30]。Mule等^[31]利用CECT图像上的纹理参数预测经索拉非尼治疗患者的OS，这项回顾性研究共纳入92例索拉非尼治疗的晚期HCC患者，对动脉期和门静脉期CT图像进行纹理分析，结果表明衍生于门静脉期直方图参数熵的精细(HR = 5.08, 95%CI: 1.72~14.98)、中等(HR = 2.23, 95%CI: 1.14~4.35)和粗糙(HR=2.26, 95%CI: 1.14~4.35)纹理尺度可以作为OS的独立预测因子，并在验证队列中得到证实(P<0.05)，该研究表明治疗前门静脉期直方图参数熵可能是经索拉非尼治疗的晚期HCC患者预后的预测指标。

消融后的HCC早期复发(消融后2年内发生肝内新病变)是患者死亡的主要因素之一。预测HCC患者接受根治性消融治疗后的早期复发对于后续的随访和治疗起关键作用，Yuan等^[32]基于增强CT构建影像组学列线图来预测根治性消融后HCC患者早期复发(≤2年)，利用LASSO-Cox回归模型建立影像组学标签，并与临床病理因素相结合构建列线图。结果显示在验证集中建立的四个影像组学模型，门静脉期模型表现最佳(C-index = 0.736, 95%CI: 0.726~0.856)。当将临床病理因素添加到模型中时，门静脉期组合模型产生了最佳的预测性能(C-index = 0.755, 95%CI: 0.651~0.860)。该模型可以帮助对患者进行分层，用于选择最合适的随访和干预策略。

虽然涉及肝癌影像组学的研究主要是针对HCC，关于ICC的研究并不多，但影像组学分析方法在ICC疗效评估和预后预测中的应用已被证实是可行的。Liang等^[33]基于影像组学特征和临床因素构建一种新的影像组学列线图，以术前预测行部分肝切除术后肝内胆管癌(ICC)的早期复发(≤1年)情况。该研究通过Spearman秩相关和LASSO-Logistic回归来进行特征选择和影像组学标签的构建。结果显示在训练集和验证集中，由9个影像组学特征构成的影像组学标签具有预测早期复发良好的性能(训练集AUC = 0.82, 95%CI: 0.74~0.88; 验证集AUC = 0.77, 95%CI: 0.65~0.86)，结合影像组学标签和临床分期建立的列线图具有最佳的预测性能(训练集AUC = 0.90, 95%CI: 0.83~0.94; 验证集AUC = 0.86, 95%CI: 0.76~0.93)，并且其临床实用性也得到了证实。ICC经肝动脉放射栓塞(transcatheter arterial

radioembolization, TARE)治疗后的生存结果取决于肿瘤的结构，后者可以通过CT纹理分析进行量化，Mosconi等^[34]研究TARE前的CT纹理特征与客观反应(objective response, OR)、无进展生存期(progression free survival, PFS)和OS的关联性。纹理分析表明，TARE治疗后显示客观反应的ICC患者的动脉期具有更高的碘对比摄取率(直方图平均值较高, P< .001)和更均匀分布(峰度较低, P=0.043; 灰度共生矩阵(gray-level go-occurrence matrix, GLCM)同质性更高, P=0.005)。根据有无支持性的影像组学特征将55名ICC患者分为两组，结果显示两组的中位PFS具有显著性差异(P=0.008)，而两组的中位OS却无显著性差别，该研究可能提供有助于确定理想TARE治疗候选者的临床信息。

3 总结与展望

影像组学以其非侵入性的方式，高通量提取有关肝癌异质性的图像特征，在肝癌的诊断、病理特征的预测、疗效评估以及预后预测等临床应用方面取得一系列重要进展，有助于临床医生为肝癌患者选择个性化、精准化的治疗方案。但是，影像组学仍存在一些局限性：一是缺乏图像采集的标准化(如仪器的型号、造影剂的剂量和扫描的时长)，这可能会给后续的研究结果带来偏差；二是图像分割是影像组学的关键步骤，手动分割可能会在确定肿瘤的感兴趣区域(region of interest, ROI)时表现出一定的不稳定性，以及多大程度依赖手动或自动分割未达成共识^[35]。为了改善影像组学的不足，需要选择标准化的图像采集参数，稳健的图像分割方法来进一步优化影像组学的研究流程。

中科院田捷教授提出建设包含人工智能方法、数据资源平台、辅助诊断系统和共享交流平台的影像组学系统平台，这可能是未来人工智能在医学影像应用的发展方向。深度学习作为机器学习的一个分支，近年来已逐步应用于影像组学研究中^[36-37]。相比于传统机器学习的影像组学，采用深度学习的影像组学省略了复杂的特征工程并且能够获取深度特征^[38-39]，能够进一步提升影像组学分类或预测的准确性和可靠性。由于深度学习的训练需要大数据作为支撑，所以其在肝癌影像组学的研究中还未得到广泛应用。未来随着深度学习技术和影像组学的成熟，它们的应用将成为临床决策支持系统的重要一部分，并将极大地推动精密医学的发展。

表1 影像组学在肝癌中的应用

目的	样本量	治疗方法	图像来源	特征类型	文献名称
原发性肝癌类型的鉴别诊断	HCC: n=36 ICC: n=17 HCC-ICC: n=12	--	MRI	直方图	[13]
原发性肝癌类型的鉴别诊断	HCC: n=38 ICC: n=24 HCC-ICC: n=24	--	MRI和CT	纹理特征	[15]
病理分级的预测	N=81	肝切除术	CT	直方图, 纹理特征	[17]
病理分级的预测	Training: n=237 Test: n=60	--	CECT	直方图, 形态特征, 纹理特征	[18]
良恶性的鉴别	HCC: n=168 HEM: n=117	--	CT	纹理特征	[19]
良恶性的鉴别	N=117	--	US	纹理特征	[20]
MVI的预测	N=197	肝切除术	MRI	形态特征, 纹理特征	[22]
MVI的预测	Training: n=341 Validation: n=141	--	CEUS	纹理特征	[23]
MVI的预测	N=51	肝切除术或肝移植术	MRI	直方图	[24]
MVI的预测	N=120	肝切除术	CT	纹理特征	[25]
预测肝切除术后早期复发(≤ 1年)	N=215	肝切除术	CT	纹理特征	[26]
预测肝切除术后5年生存率	N=201	肝切除术	MRI	直方图, 纹理特征, 小波特征	[27]
预测肝切除术后复发和生存率	Training: n=212 Validation: n=107	肝切除术	CECT	纹理特征	[28]
预测肝移植术后复发	N=133	肝移植术	CECT	形态特征, 纹理特征	[29]
预测OS和TTP	N=92	索拉非尼	CECT	直方图, 纹理特征	[31]
预测消融后早期复发(≤ 2年)	Training: n=129 Validation: n=55	消融	CECT	直方图, 形态特征, 纹理特征	[32]
预测肝切除术后早期复发(≤ 1年)	N=139	肝切除术	MRI	直方图, 纹理特征, 小波特征	[33]
预测PFS和OS	N=55	TARE	CT	直方图, 纹理特征	[34]

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis [J]. *Ann Surg*, 2015, 261(5): 947-955.
- [3] Sumie S, Nakashima O, Okuda K, et al. The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(3): 1002-1009.
- [4] Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, et al. The influence of histological differentiation grade on the outcome of liver resection for hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller in size [J]. *World J Surg*, 2015, 39(5): 1134-1141.
- [5] Kulik L, El-Serag H B. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2): 477-491.
- [6] Gundersen F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the milan criteria [J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(2): 59-64.
- [7] Grandhi M S, Kim A K, Ronnekleiv-Kelly S M, et al. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment [J]. *Surg Oncol*, 2016, 25(2): 74-85.
- [8] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 835-853.
- [9] 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(4): 441-446.
- [10] Aerts H J, Velazquez E R, Leijenaar R T, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4006.
- [11] Lee J H, Chung G E, Yu S J, et al. Long-term prognosis of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma after curative resection: comparison with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(1): 69-75.
- [12] Massarweh N N, El-Serag H B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Control*, 2017, 24(3): 1073274817729245.
- [13] Lewis S, Peti S, Hectors S J, et al. Volumetric quantitative histogram analysis using diffusion-weighted magnetic resonance imaging to differentiate HCC from other primary liver cancers [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(3): 912-922.
- [14] Nishie A, Yoshimitsu K, Asayama Y, et al. Detection of combined hepatocellular and cholangiocarcinomas on enhanced CT: comparison with histologic findings [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184(4): 1157-1162.
- [15] Liu X, Khalvati F, Namdar K, et al. Can machine learning radiomics provide pre-operative differentiation of combined hepatocellular cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma to inform optimal treatment planning? [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(1): 244-255.
- [16] Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, et al. In hepatocellular carcinomas, any proportion of poorly differentiated components is associated with poor prognosis after hepatectomy [J]. *World J Surg*, 2014, 38(5): 1147-1153.
- [17] Oh J, Lee J M, Park J, et al. Hepatocellular carcinoma: Texture analysis of preoperative computed tomography images can provide markers of tumor grade and disease-free survival [J]. *Korean J Radiol*, 2019, 20(4): 569-579.
- [18] Mao B, Zhang L, Ning P, et al. Preoperative prediction for pathological grade of hepatocellular carcinoma via machine learning-based radiomics [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(12): 6924-6932.
- [19] Yin J, Qiu J J, Qian W, et al. A radiomics signature to identify malignant and benign liver tumors on plain CT images [J]. *J Xray Sci Technol*, 2020, 28(4): 683-694.
- [20] Yao Z, Dong Y, Wu G, et al. Preoperative diagnosis and prediction of hepatocellular carcinoma: Radiomics analysis based on multi-modal ultrasound images [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1089.
- [21] Vitale A, Huo T L, Cucchetti A, et al. Survival benefit of liver transplantation versus resection for hepatocellular carcinoma: Impact of MELD score [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(6): 1901-1907.
- [22] Lee S, Kim S H, Lee J E, et al. Preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(3): 526-534.
- [23] Hu H T, Wang Z, Huang X W, et al. Ultrasound-based radiomics score: a potential biomarker for the prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(6): 2890-2901.
- [24] Huang Y Q, Liang H Y, Yang Z X, et al. Value of MR histogram analyses for prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(26): 4034.
- [25] Zheng J, Chakraborty J, Chapman W C, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma using quantitative image analysis [J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 225(6): 778-788.
- [26] Zhou Y, He L, Huang Y, et al. CT-based radiomics signature: a potential biomarker for preoperative prediction of early recurrence in hepatocellular carcinoma [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(6): 1695-1704.
- [27] Wang X H, Long L H, Cui Y, et al. MRI-based radiomics model for preoperative prediction of 5-year survival in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(7): 978-985.
- [28] Zheng B H, Liu L Z, Zhang Z Z, et al. Radiomics score: a potential prognostic imaging feature for postoperative survival of solitary HCC patients [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1148.
- [29] Guo D, Gu D, Wang H, et al. Radiomics analysis enables recurrence prediction for hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 117: 33-40.
- [30] Gounder M M, Mahoney M R, Van Tine B A, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25): 2417-2428.
- [31] Mule S, Thieffn G, Costentin C, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: Pretreatment contrast-enhanced CT texture parameters as predictive biomarkers of survival in patients treated with sorafenib [J]. *Radiology*, 2018, 288(2): 445-455.
- [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(1): 21.
- [33] Liang W, Xu L, Yang P, et al. Novel nomogram for preoperative prediction of early recurrence in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 360.
- [34] Mosconi C, Cucchetti A, Bruno A, et al. Radiomics of cholangiocarcinoma on pretreatment CT can identify patients who would best respond to radioembolisation [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(8): 4534-4544.
- [35] Gillies R J, Kinahan P E, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data [J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [36] Lang N, Zhang Y, Zhang E, et al. Differentiation of spinal metastases originated from lung and other cancers using radiomics and deep learning based on DCE-MRI [J]. *Magn Reson Imaging*, 2019, 64: 4-12.
- [37] Bibault J E, Giraud P, Housset M, et al. Deep learning and radiomics predict complete response after neo-adjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12611.
- [38] Lao J, Chen Y, Li Z-C, et al. A deep learning-based radiomics model for prediction of survival in glioblastoma multiforme [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10353.
- [39] Parekh V S, Jacobs M A. Deep learning and radiomics in precision medicine [J]. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*, 2019, 4(2): 59-72.

(收稿日期: 2021-02-10)

(校对编辑: 谢诗婷)