

## •肿瘤介入 Tumor intervention•

CT 影像组学联合血清炎症参数预测肝癌根治术后  
辅助 TACE 的早期复发

刘晓侃, 洪鑫, 许若男, 丁文彬

**【摘要】 目的** 探讨 CT 影像组学联合血液炎症指标的综合列线图评估肝细胞癌(HCC)根治术后辅助肝动脉化疗栓塞(PA-TACE)早期复发的效能。**方法** 从南通市第一人民医院电子病历系统中选择 2017 年 6 月至 2021 年 6 月外科手术 1 个月接受 PA-TACE 治疗的原发性肝癌患者 130 例,按 7:3 随机分成训练组 92 例和验证组 38 例。收集、评估所有患者的临床资料、CT 影像组学数据、病理学资料、PA-TACE 术前 1 周内血液学指标。评估 PA-TACE 术后早期复发和未早期复发患者的临床资料。使用 R 语言进行数据分析、影像组学特征筛选、LASSO 回归分析、绘制 ROC 曲线、列线图建立及 DCA 曲线绘制。**结果** 在训练组和验证组中,CT 影像组学预测 PA-TACE 术后早期复发的 AUC 分别为 0.79(95%CI:0.70~0.89)、0.78(95%CI:0.62~0.94)。单因素多因素回归分析表明 GLR( $P<0.01$ )是与 PA-TACE 早期复发相关的血液学指标。训练组中,临床模型、综合列线图模型预测 PA-TACE 早期复发的 AUC 分别为 0.68(95%CI:0.56~0.79)和 0.80(95%CI:0.71~0.89)。验证组中,临床模型、综合列线图模型预测 PA-TACE 早期复发的 AUC 分别为 0.70(95%CI:0.53~0.87)和 0.80(95%CI:0.64~0.95)。**结论** 基于 CT 影像组学联合血液学炎症指标的综合列线图模型预测 PA-TACE 术后早期复发有良好效能,与单独临床模型相比预测能力更佳。

**【关键词】** 肝细胞癌;影像组学;血液学炎症指标;肝动脉化疗栓塞

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-11-1075-08

**CT radiomics combined with serum inflammatory parameters in predicting early recurrence of hepatocellular carcinoma after radical resection followed by adjuvant TACE** LIU Xiaokan, HONG Xin, XU Ruonan, DING Wenbin. Department of Interventional Radiology, Nantong Municipal First People's Hospital, Nantong, Jiangsu Province 226001, China

Corresponding author: DING Wenbin, E-mail: dwbntty@163.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the application of comprehensive nomogram combined with CT radiomics and blood inflammatory indicators in predicting the early recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after receiving radical resection with postoperative adjuvant transarterial chemoembolization(PA-TACE). **Methods** A total of 130 patients with primary HCC who received PA-TACE one month after surgical resection at Nantong Municipal First People's Hospital of China between June 2017 and June 2021 were enrolled in this study. At a ratio of 7:3, the patients were randomly divided into the training group( $n=92$ ) and the validation group ( $n=38$ ). The clinical data, CT radiomics data, pathological data and hematological indexes of all patients within one week before PA-TACE were collected and evaluated. The clinical data of patients having early recurrence after PA-TACE and those of patients having no early recurrence were evaluated. R-Language was used to make data analysis, radiomics feature screening, LASSO regression analysis, drawing ROC curve, establishing nomogram, and drawing DCA curve. **Results** In the training group and the validation group, the AUC of CT radiomics for predicting the early recurrence in PA-TACE patients was 0.79 (95%CI:0.70-0.89) and 0.78 (95%CI:0.62-0.94) respectively. Univariate and multivariate Cox regression analysis showed that GLR ( $P<0.01$ )

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.11.005

基金项目:江苏省医学会介入医学科研专项课题(SYH-3201140-0047)

作者单位:226001 江苏南通 南通市第一人民医院介入科(刘晓侃、洪鑫、丁文彬);南通市第六人民医院影像科(许若男)

通信作者:丁文彬 E-mail: dwbntty@163.com

was the most relevant hematological index associated with the early recurrence of PA-TACE. In the training group, the AUCs of the clinical model and the comprehensive nomogram model for predicting the early recurrence of PA-TACE were 0.68 (95%CI:0.56–0.79) and 0.80 (95%CI:0.71–0.89) respectively. In the validation group, the AUCs of the clinical model and the comprehensive nomogram model for predicting the early recurrence of PA-TACE were 0.70 (95%CI:0.53–0.87) and 0.80 (95%CI:0.64–0.95) respectively.

**Conclusion** The comprehensive nomogram model that is established based on CT radiomics and hematological inflammatory indexes has good ability to predict the early recurrence of HCC after receiving radical resection with subsequent PA-TACE, its predictive ability is better than the clinical model alone. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 1075-1082)

**[Key words]** hepatocellular carcinoma; radiomics; hematological inflammatory index; transarterial chemoembolization

有 75%~85% 的原发性肝癌是肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[1]</sup>。我国大部分肝癌患者就诊时已发展至中晚期,错过了接受手术切除的最佳时机,而未经治疗的中晚期 HCC 患者的一年存活率仅为 17.5%<sup>[2]</sup>。手术切除仍然是肝癌的主要治疗方式,然而肿瘤高复发率是 HCC 患者术后死亡的主要原因,5 年复发率可高达 75%~100%<sup>[3]</sup>。术后辅助性肝动脉化疗栓塞 (postoperative adjuvant transarterial chemoembolization, PA-TACE) 作为肝癌根治术后的辅助治疗受到越来越多的关注<sup>[4]</sup>。有研究认为,PA-TACE 可有效降低肝癌根治术后复发率、延长患者生存期,可以作为术后复发与否的一种检查手段<sup>[5]</sup>。近年来,许多模型被用来评估 TACE 预后<sup>[6]</sup>。

CT 在肝癌的诊断和术后随访中起着至关重要的作用,医学影像中蕴藏着大量的生物信息,日常临床工作中仅分析一些形态学的信息,而例如纹理、小波等与肿瘤病理特征相关的图像数据却未被利用。影像组学的概念在 2012 年被首次提出,影像组学可以通过高通量计算,从图像信息中精确地、迅速地提取出丰富的定量成像特征,称之为影像组学特征,这些医学数字图像可转换为高维数据,从而进一步深入挖掘、分析,筛选出与疾病的病理分型、预后等相关的因素。影像组学已经在多种实体肿瘤中进行了探索<sup>[7-9]</sup>,但是对预测 PA-TACE 患者早期复发的研究较少。恶性肿瘤的发生与慢性炎症有密不可分的关系,一些血液学指标及其衍生指标如系统免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII)、天冬氨酸转氨酶与淋巴细胞比值 (aspartate aminotransferase to lymphocyte ratio, ALRI)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶与淋巴细胞比值 (gamma-glutamyl transpeptidase to lymphocyte ratio, GLR) 等与癌症的

预后、病理等相关<sup>[10-12]</sup>。本研究将 CT 影像组学特征和血液学指标相结合,旨在建立更精确的 PA-TACE 预后的预测模型。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

从南通市第一人民医院电子病历系统中选择 2017 年 6 月至 2021 年 6 月外科手术后 1 个月接受 PA-TACE 的原发性肝癌患者 130 例,按 7:3 随机分成训练组 92 例和验证组 38 例。所有患者均签署了知情同意书。纳入标准:①CT 检查后 1 周内接受肝癌根治术,术后病理证实为 HCC;②临床资料 (包括临床基线数据、血液学及影像学资料) 完整;③根治术前 CT 提示肝内单发肿瘤,不伴有肝内、外转移。排除标准:①肝内多发病灶或伴有肝外转移;②根治术后接受除 PA-TACE 外其他治疗 (包括全身放化疗、靶向、免疫药物治疗等);③病理证实为非 HCC;④CT 图像上病灶过小以至于无法勾画感兴趣区;⑤CT 图像质量差,无法进行诊断以及进一步影像组学处理。

### 1.2 临床资料

所采集的入组患者的临床基线数据、病理资料、预后资料均从本院电子病例系统以及电话随访获得,包括患者的性别、年龄、Child-Pugh 分级、有无乙肝病史、肿瘤大小、有无微血管侵犯、肝癌根治术前肿瘤指标以及 PA-TACE 术后是否早期复发。此外,收集患者 PA-TACE 术前的相关血液学指标包括血常规 (白细胞、淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞等)、谷氨酰转移酶、天冬氨酸转氨酶、白蛋白、总胆红素等。计算患者的衍生指标:GLR=谷氨酰转移酶/淋巴细胞、ALRI=天冬氨酸转氨酶/淋巴细胞、SII=血小板计数 $\times$ 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数、

APRI=天冬氨酸转氨酶/血小板计数。

### 1.3 肝癌根治术及 PA-TACE

肝癌根治术采用腹腔镜手术和开腹手术两种方法。

PA-TACE 方法：采用 Seldinger 法穿刺右侧股动脉，以 5 F RH 肝管送至腹腔干后行肝动脉造影，根据造影情况，将 Progreat 微导管分别超选至肝左、肝右动脉，灌注化疗药物（洛铂），同时注入适量乳化剂（碘油+表柔比星）进行栓塞。退出微导管、RH 导管，拔除导管鞘，穿刺点压迫止血后加压包扎。患者返回病房后予常规补液、护肝等支持治疗。

### 1.4 PA-TACE 术后随访

患者 PA-TACE 术后前 6 个月每 2 个月随访 1 次，后 6 个月每 3 个月随访 1 次。随访检查包括腹部 CT 增强扫描或 MRI 增强扫描、胸部 CT 平扫、甲胎蛋白、血常规、肝功能。肿瘤复发标准：①肝内新发现 > 1 cm 病灶，同时符合 CT、MRI 等肝癌典型影像学表现，新发现病灶 > 1 cm 在 1~2 个月后生长超过 1 cm，虽不表现为典型肝癌影像学表现，也视为复发<sup>[13]</sup>；②甲胎蛋白较前明显增高（≥400 ng/mL）。术后 1 年内复发定义为早期复发。

### 1.5 影像组学工作流程

所有患者根治术前均接受 64 层螺旋 CT（西门子，德国）扫描。通过 PACS 系统将患者的横断位 CT 动脉期、静脉期图像以 DICOM 格式提取出来，用于后续影像组学特征的提取。全程采用 ITK-SNAP 软件（Version 3.6.0 <http://www.itksnap.org>）对 CT 图像进行预处理及图像分割，目前感兴趣区域（ROI）的选取常用的有人工分割和半自动分割这两种方法。本研究采用人工分割方法，将图像导入 ITK-SNAP 软件后，统一调整合适的窗宽窗位，逐层勾画肿瘤区域，ROI 的选取尽量接近肿瘤边缘，但不包括肿瘤周边坏死部分，最终形成 3D-ROI。

CT 影像组学特征的处理通过 A.K 智能软件实现。将患者腹部增强 CT 的动脉期和静脉期原始灰度图像、相应的 3D-ROI 导入至 A.K 软件。分别从动脉期、静脉期图像中各提取了 851 个影像组学特征。主要包括以下几大类：①36 个直方图特征；②13 个形态学特征；③18 个一阶特征；④原始特征，包括灰度依赖矩阵、灰度共生矩阵、灰度游程纹理矩阵、灰度大小区域纹理矩阵和邻域灰度差纹理矩阵；⑤小波特征。采用最小绝对收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator, LASSO）对提取的所有影像组学特征进行计算筛选，随后通过

5 次十倍交叉验证、LASSO-logistic 回归模型计算，生成影像组学评分（radiomics score, RS）。根据每个影像组学特征对应的系数，计算得到每例患者的影像组学评分，计算公式如下：

$$\begin{aligned} \text{Rad-score} = & 0.171 \times V\_wavelet\_HHH\_glszm\_ \\ & \text{SmallAreaEmphasis} - 0.246 \times V\_wavelet\_LLL\_ \\ & \text{firstorder\_Mean} - 0.187 \times V\_wavelet\_HHH\_glszm\_ \\ & \text{MaximumProbability} + 0.014 \times V\_wavelet\_HLL\_gldm\_ \\ & \text{LargeDependenceLowGray\_LevelEmphasis} + 0.112 \times \\ & V\_wavelet\_LHH\_glszm\_ \text{InverseVariance} + 0.11 \times \\ & A\_wavelet\_HHH\_glszm\_ \text{SmallAreaLowGray} \\ & \text{LevelEmphasis} - 0.154 \times A\_wavelet\_LLL\_ \\ & \text{firstorder\_10Percentile} - 0.048 \end{aligned}$$

### 1.6 预测模型的建立和验证

使用单因素和多因素逻辑回归模型筛选出与 PA-TACE 术后早期复发相关的血液学指标，再将已经筛选出的影像组学特征与之结合建立综合列线图。在训练组和验证组中分别采用受试者操作特性曲线（receiver operating characteristic curve, ROC）比较临床模型和影像组学结合临床综合模型的效能，同时计算曲线下面积（area under curve, AUC）量化预测能力。随后使用校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 检验验证列线图预测效能。最后绘制决策曲线（decision curve analysis, DCA）探索不同阈值概率下整个组别的净获益，从而判断综合列线图的临床应用价值。

### 1.7 统计学方法

采用 R 语言软件 3.5.1 进行统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差表示，比较采用 *t* 检验；计数资料用例数（%）表示，比较采用卡方检验。使用 R 语言里的 caret、MRMR、glmnet、pROC、rms、dca.R 包进行数据分析，采用 LASSO 回归分析，绘制 ROC 曲线，建立列线图。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 训练组和验证组患者的基线资料比较

训练组和验证组患者的基线资料比较差异均无统计学意义（*P* > 0.05），见表 1。

### 2.2 影像组学标签构建

每例患者的 CT 扫描动脉期、静脉期图像分别提取了 851 个影像组学特征，通过 LASSO 逻辑回归模型计算筛选出 7 个与 PA-TACE 术后早期复发相关的影像组学特征，其中动脉期 2 个、静脉期 5 个，



表 1 患者基线临床资料

变量	训练组 (n=92)	验证组 (n=38)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	55.7 $\pm$ 11.7	57.4 $\pm$ 10.0	0.68
性别[例(%)]			0.75
男	53(57.6)	25(65.8)	
女	39(42.4)	13(34.2)	
Child-Pugh 分级[例(%)]			0.82
A	70(76.1)	26(68.4)	
B	22(23.9)	12(31.6)	
乙肝史[例(%)]			0.27
无	30(32.6)	17(44.7)	
有	62(67.4)	21(55.3)	
肝硬化[例(%)]			1.00
无	45(48.9)	18(47.4)	
有	47(51.1)	20(52.6)	
肿瘤直径[例(%)]			0.47
> 3 cm	54(58.7)	23(60.5)	
≤ 3 cm	38(41.3)	15(39.5)	
微血管侵犯[例(%)]			0.71
无	54(58.7)	24(63.2)	
有	38(41.3)	14(36.9)	
AFP(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	3 623.1 $\pm$ 1 673.1	3 191.7 $\pm$ 961.5	0.27
GLR( $\bar{x} \pm s$ )	42.7 $\pm$ 37.6	39.6 $\pm$ 32.6	0.66
ALRI( $\bar{x} \pm s$ )	31.4 $\pm$ 31.4	29.8 $\pm$ 26.2	0.79
SII( $\bar{x} \pm s$ )	321.6 $\pm$ 221.3	332.8 $\pm$ 222.7	0.79
APRI( $\bar{x} \pm s$ )	0.8 $\pm$ 0.8	0.9 $\pm$ 0.8	0.82

所提取的影像组学特征见表 2。CT 影像组学特征见图 1-3。

### 2.3 影像组学预测 PA-TACE 术后早期复发的效能

在训练组中, 影像组学标签预测 PA-TACE 患者早期复发的 AUC、准确度、敏感度和特异度分别为 0.79(95%CI:0.70~0.89)、0.74、0.76、0.72。在验证组中, 影像组学标签预测 PA-TACE 患者早期复

发的 AUC、准确度、敏感度和特异度分别为 0.78(95%CI:0.62~0.94)、74%、79%、68%。结果显示影像组学标签预测 PA-TACE 患者术后早期复发的效能较好, 见图 4。

### 2.4 临床资料、血液学指标与 PA-TACE 术后早期复发的关系

训练组和验证组的 GLR 在 PA-TACE 术后早期复发和无早期复发患者中差异有统计学意义( $P=0.02$ ), 其余指标差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ), 见表 3、4。多因素分析进一步显示 GLR ( $P=0.009$ ) 是与 PA-TACE 患者术后早期复发相关的血液学指标, 术前 GLR 越高, 患者术后早期复发的概率越大, 见表 5。

### 2.5 列线图构建、检验及应用

根据筛选出的 GLR 指标和影像组学标签建立了临床结合影像的综合列线图, 见图 5。为了验证和评价该综合列线图的效能, 绘制了单纯临床指标、单纯影像组学、影像结合临床综合列线图模型的 ROC 曲线。结果在训练组和验证组中, 单纯临床指标的 AUC 分别为 0.68(95%CI:0.56~0.79)和 0.70(95%CI:0.53~0.87), 单纯影像组学的 AUC 分别为 0.79(95%CI:0.70~0.89)和 0.78(95%CI:0.62~0.94), 综合列线图的 AUC 分别为 0.80(95%CI:0.71~0.89)和 0.80(95%CI:0.64~0.95)。提示综合列线图的预测效能高于单纯临床指标和单纯影像组学。通过绘制校准曲线来验证综合列线图的预测效能, 图像显示列线图预测曲线与理想预测曲线吻合度良好, 见图 6。通过 Hosmer-Lemeshow 验证, 表明该综合列线图拟合度佳(训练组  $P=0.96$ ; 验证组

表 2 动脉期和静脉期筛选出的影像组学特征

	动脉期	静脉期
影像组学	A_wavelet_HHH_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis A_wavelet_LLL_firstorder_10Percentile	V_wavelet_LLL_firstorder_Mean V_wavelet_HHH_glcM_MaximumProbability V_wavelet_HHH_glszm_SmallAreaEmphasis V_wavelet_HLL_gldm_LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis V_wavelet_LHH_glcM_InverseVariance

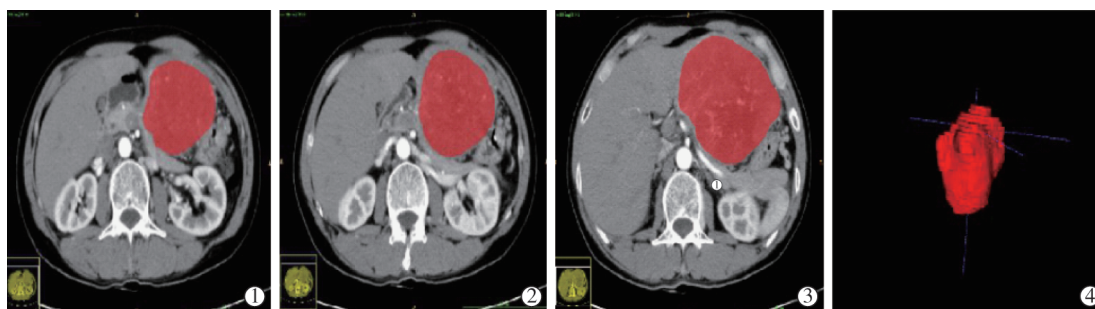
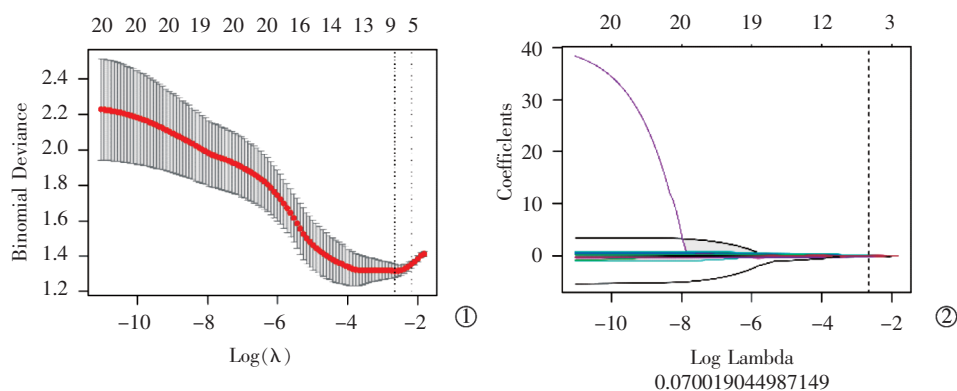


图 1 感兴趣区勾画及 3D-ROI 截取图



①LASSO 方法降维后绘制二项式偏差和最优超参数  $\text{Log}(\lambda)$ ; ②LASSO 收敛系数图, 显示 7 个非 0 系数的影像组学特征

图 2 影像组学特征的筛选

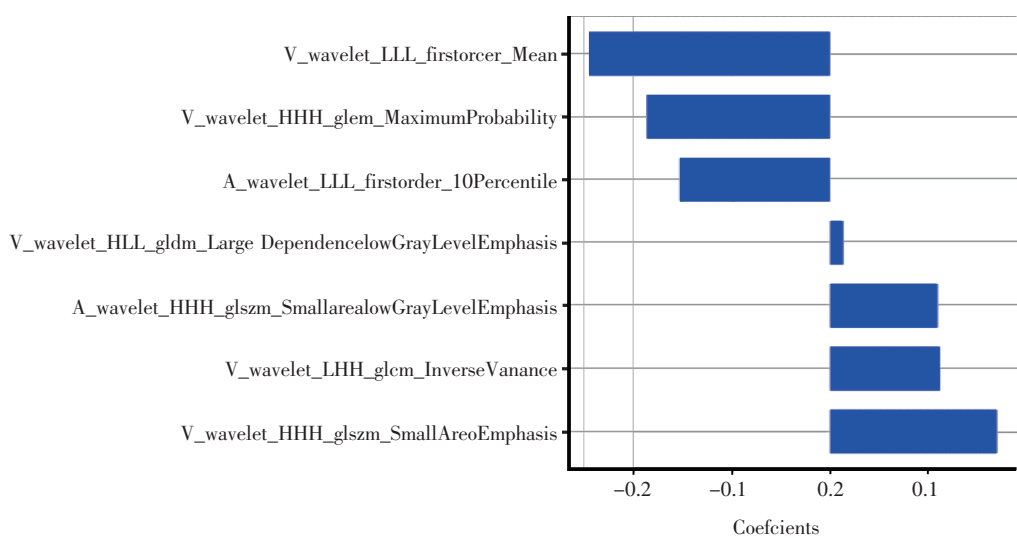
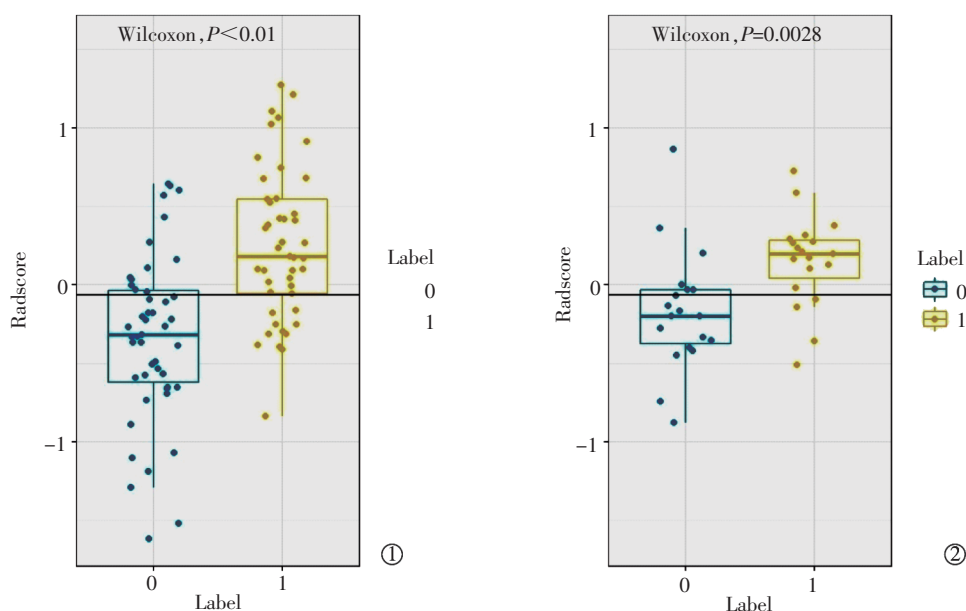


图 3 基于动脉期联合静脉期影像组学筛选出的组学特征 (筛选出的动脉期和静脉期影像组学模型中各组学特征及其权重系数值)



①训练组; ②验证组。0 表示 PA-TACE 术后无早期复发, 1 表示 PA-TACE 术后有早期复发

图 4 影像组学标签预测 PA-TACE 患者早期复发

**表 3** 训练组基线数据与 PA-TACE 术后早期复发相关性

变量	训练组 (n=92)		P 值
	无早期复发 (n=47)	有早期复发 (n=45)	
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	55.7 $\pm$ 11.7	57.4 $\pm$ 10.0	0.48
乙肝史[例(%)]			0.33
无	18(38.3)	12(26.7)	
有	29(61.7)	33(73.3)	
肝硬化[例(%)]			0.83
无	24(51.1)	21(46.7)	
有	23(48.9)	24(53.3)	
肿瘤直径[例(%)]			0.75
> 3 cm	29(61.7)	25(55.6)	
≤ 3 cm	18(38.3)	20(44.4)	
微血管侵犯[例(%)]			0.81
无	27(57.4)	27(60.0)	
有	20(42.6)	18(40.0)	
AFP(ng/mL, $\bar{x}\pm s$ )	3 321.4 $\pm$ 1 022.1	3 086.7 $\pm$ 898.2	0.85
GLR( $\bar{x}\pm s$ )	34.0 $\pm$ 27.4	51.8 $\pm$ 44.4	0.02
ALRI( $\bar{x}\pm s$ )	26.0 $\pm$ 25.5	37.5 $\pm$ 35.4	0.06
SII( $\bar{x}\pm s$ )	281.4 $\pm$ 170.3	363.7 $\pm$ 259.6	0.07
APRI( $\bar{x}\pm s$ )	0.8 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.8	0.37

**表 4** 验证组基线数据与 PA-TACE 术后早期复发相关性

变量	验证组 (n=38)		P 值
	无早期复发 (n=19)	有早期复发 (n=19)	
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	53.4 $\pm$ 10.8	58.0 $\pm$ 9.7	0.48
乙肝史[例(%)]			0.33
无	8	9	
有	11	10	
肝硬化[例(%)]			0.83
无	11	7	
有	8	12	
肿瘤直径[例(%)]			0.77
> 3 cm	10	13	
≤ 3 cm	9	6	
AFP(ng/mL, $\bar{x}\pm s$ )	4 779.9 $\pm$ 2 043.6	1 960.8 $\pm$ 302.4	0.85
GLR( $\bar{x}\pm s$ )	28.6 $\pm$ 28.0	50.6 $\pm$ 40.0	0.02
ALRI( $\bar{x}\pm s$ )	28.3 $\pm$ 21.0	31.3 $\pm$ 31.0	0.06
SII( $\bar{x}\pm s$ )	357.4 $\pm$ 211.6	308.2 $\pm$ 236.5	0.07
APRI( $\bar{x}\pm s$ )	1.0 $\pm$ 0.8	0.8 $\pm$ 0.6	0.37

$P=0.54$ )。最后通过 DCA 曲线同样可以观察到该列线图的出色预测性能,横坐标阈概率大于 0.2 时,该列线图预测 PA-TACE 患者术后早期复发有更好的临床净收益,见图 7。

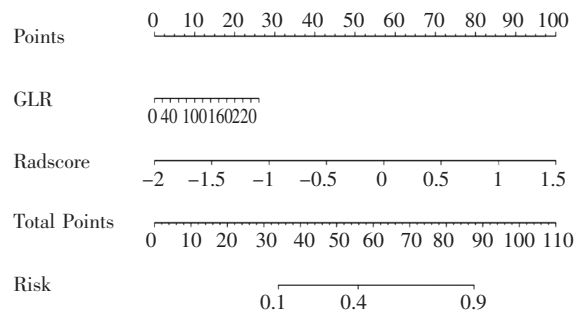
### 3 讨论

本研究评估了接受 PA-TACE 患者的 CT 影像组学特征和相关的血液学指标,结果显示 GLR、CT 影像组学特征与 PA-TACE 术后早期复发密切相关,基于这两个指标建立的综合列线图可以较好地预测 PA-TACE 术后早期复发。

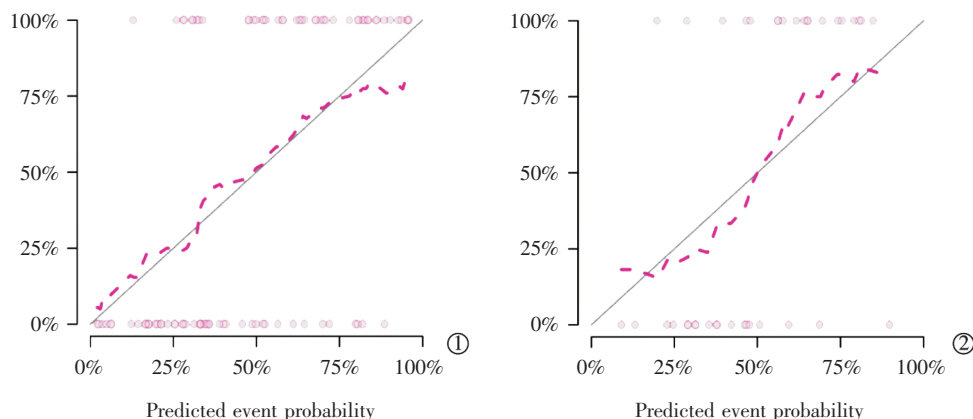
PA-TACE 已经被证实可以明显改善 HCC 患者

**表 5** 单因素和多因素 Cox 回归分析 PA-TACE 术后早期复发的影响因素

影响因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
年龄	0.523 (0.279~0.982)	0.044	0.628 (0.289~1.322)	0.135
性别	0.694 (0.328~1.470)	0.340		
Child-Pugh	0.552 (0.282~1.081)	0.083		
乙肝史	0.720 (0.417~1.244)	0.239		
肝硬化	0.832 (0.495~1.398)	0.486		
微血管侵犯	0.638 (0.471~1.282)	0.355		
肿瘤直径	0.568 (0.471~1.126)	0.355		
AFP	0.743 (0.435~1.269)	0.277		
GLR	0.520 (0.267~1.014)	0.045	0.442 (0.239~0.817)	0.009
ALRI	1.299 (0.574~2.630)	0.595		
SII	0.611 (0.327~1.140)	0.122		
APRI	0.529 (0.224~1.250)	0.147		

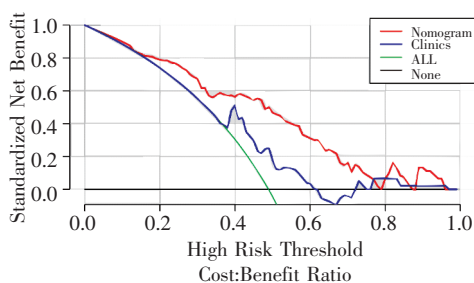
**图 5** 影像组学结合临床指标的综合列线图

的预后<sup>[14-15]</sup>。有研究表明,HCC 患者 PA-TACE 治疗效果的影响因素包括剩余肝功能、体能状态、肿瘤分期、治疗技术等<sup>[16]</sup>。GGT 是一种存在于组织细胞膜中的关键酶,可以通过催化谷胱甘肽代谢维持细胞内氧化应激的稳态<sup>[17]</sup>。肝硬化、肝炎、脂肪肝、胆道梗阻和 HCC 患者的 GGT 均显著升高,其在 HCC 的血管侵犯和转移中也起到重要作用,GGT 水平在氧化应激下增加。也有报道 GGT 通过活性氧的增加成为氧化细胞损伤的中介,反过来又诱导炎症和促进肝癌的发生,通过增加细胞半胱氨酸-甘氨酸水平参与细胞毒性抵抗<sup>[18]</sup>。淋巴细胞的肿瘤抑制作用在一定程度上可以解释高 GLR 患者 PA-TACE 术后早期复发。淋巴细胞分泌  $\gamma$  干扰素、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等,对肿瘤生长具有抑制作用,从而改善癌症患者的预后。淋巴细胞通过启动宿主对癌细胞的免



①训练组; ②验证组。红虚线:综合列线图预测曲线;灰直线:理想预测曲线,两条线越接近提示预测准确度越高

图6 综合列线图校准曲线



横坐标=阈概率,纵坐标=临床净获益

图7 综合列线图模型和临床模型的决策曲线

疫应答发挥关键的抗肿瘤作用,其主要机制是诱导细胞毒性死亡、抑制癌细胞的迁移和增殖<sup>[19]</sup>。肝癌根治术后患者的免疫力处于较低水平,机体内炎症状态较为严重,PA-TACE有可能进一步加剧患者炎症反应和免疫系统损伤。TACE术中的化疗药物对正常肝组织有一定的破坏作用,在一定程度上会加重肝硬化程度。这些都会导致机体淋巴细胞的进一步减少,使细胞免疫受到损伤,癌细胞更容易发生免疫逃逸,从而增强癌细胞的恶性生物学行为。因此,基于GGT和淋巴细胞的GLR能够客观、准确反映机体的肝功能和炎症免疫状态,可以作为潜在的PA-TACE术后早期复发的预测指标。在本研究中,无论是训练组还是验证组PA-TACE术后早期复发患者的GLR水平显著高于未复发患者,表明GLR高与患者不良预后相关,这与先前的研究一致<sup>[20-21]</sup>。

本研究中CT影像组学预测PA-TACE患者术后早期复发是基于动脉期联合静脉期双时相,可以充分发挥各自时相的优势,更加详细、全面地反映肝癌肿块的内部生物学信息,结果显示不论是在训练组还是验证组,CT影像组学的预测效能令人满意。既往的影像组学应用于肝癌的研究主要集中在

肝癌根治术的预后、术前对MVI、病理分型的预测等方面。Chen等<sup>[22]</sup>研究显示,基于CT影像组学的纹理分析可以在肝癌根治术前有效预测患者的总生存期和无病生存期。Ji等<sup>[23]</sup>进行的一项多中心研究基于CT影像组学和临床数据建立了肝癌根治术前和术后两个预测模型,两个模型均可预测患者术后的早期复发,且相较于传统预测模型具有更高的辨别能力。本研究也证实了相比于单纯的临床模型,CT影像组学模型有更高的预测效能,进一步说明影像组学特征可以提供有关肿瘤生物学以及肿瘤微环境等信息。此外,本研究所提取的CT影像组学特征覆盖范围广,包括了直方图特征、形态学特征、一阶统计学特征、纹理特征和小波特征,可以更精确筛选出与患者早期复发相关的组学特征,提高预测模型的准确性。

本研究建立的动脉期联合静脉期多模态CT影像组学,不论在训练组还是在验证组,预测PA-TACE术后早期复发有不错的效能。此外,加入GLR血液学指标后所建立的影像组学-临床综合列线图,相比于单独CT影像组学模型和单独血液学模型,其预测性能进一步提升。DCA曲线结果也表明使用该影像组学-临床综合列线图评估PA-TACE术后早期复发有更高的临床获益。有研究将肿瘤大小、血液学指标、肿瘤指标和CT影像组学标签等不同领域的指标联合在一起,建立了综合列线图应用于预测肝癌根治术后的总生存期,结果显示该列线图的预测性能优于单独临床模型<sup>[24]</sup>,与本研究结论基本一致。

本研究尚存在一定的局限性:①所有病例均来自同一家医院,可能会导致选择偏倚;②是回顾性研究,样本量相对较少,今后应纳入多家医院的病例以进行多中心的前瞻性研究,同时对建立的列线



图预测模型进行外部验证,使模型更加可靠;③患者入院后的一般基础治疗可能会影响血液指标的参数,从而导致后续指标的计算偏倚。

总之,CT 影像组学联合临床血液学炎症指标共同构建临床-影像综合列线图,可以较好地预测 PA-TACE 术后早期复发,为肝癌患者术前评估提供了简便易行且精准的预测模型,为 PA-TACE 术后治疗选择提供了一定的理论基础和参考依据。

#### [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] Prince D, Liu K, Xu W, et al. Management of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma [J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920970840.
- [3] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2018, 391: 1301-1314.
- [4] Kudo M. A novel treatment strategy for patients with intermediate-stage HCC who are not suitable for TACE: upfront systemic therapy followed by curative conversion [J]. Liver Cancer, 2021, 10: 539-544.
- [5] Feng AL, Zhu JK, Yang YP, et al. Repeated postoperative adjuvant TACE after curative hepatectomy improves outcomes of patients with HCC [J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2021, 30: 163-168.
- [6] 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.
- [7] Duan W, Xiong B, Tian T, et al. Radiomics in nasopharyngeal carcinoma [J]. Clin Med Insights Oncol, 2022, 16: 11795549221079186.
- [8] Sun Y, Ma Z, Zhao W, et al. Computed tomography radiomics in growth prediction of pulmonary ground-glass nodules [J]. Eur J Radiol, 2023, 159: 110684.
- [9] Carbonell G, Kennedy P, Bane O, et al. Precision of MRI radiomics features in the liver and hepatocellular carcinoma [J]. Eur Radiol, 2022, 32: 2030-2040.
- [10] Murata M. Inflammation and cancer [J]. Environ Health Prev Med, 2018, 23: 50.
- [11] Tian BW, Yang YF, Yang CC, et al. Systemic immune - inflammation index predicts prognosis of cancer immunotherapy: systemic review and meta-analysis [J]. Immunotherapy, 2022, 14: 1481-1496.
- [12] Chen WJ, Hong DM, Chen ZL, et al. Gamma - glutamyl transpeptidase to platelet and gamma-glutamyl transpeptidase to lymphocyte ratio in a sample of Chinese Han population [J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22: 442.
- [13] Wang Z, Ren Z, Chen Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV - related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24: 2074-2081.
- [14] Yang J, Liang H, Hu K, et al. The effects of several postoperative adjuvant therapies for hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after curative resection: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Cell Int, 2021, 21: 92.
- [15] 朱武刚, 陆晓兰, 刘洪涛, 等. 肝癌根治术后辅助 TACE 疗效的 meta 分析 [J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 865-869.
- [16] Zeng G, Zou B, Li Y, et al. Efficacy of adjuvant transarterial chemoembolization after radical hepatectomy in solitary hepatocellular carcinoma patients: a retrospective study [J]. J Invest Surg, 2022, 35: 1208-1216.
- [17] Xia J, Song P, Sun Z, et al. Advances of diagnostic and mechanistic studies of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in hepatocellular carcinoma [J]. Drug Discov Ther, 2016, 10: 181-187.
- [18] Carr BI, Akkiz H, Bag HG, et al. Serum levels of gamma - glutamyl transpeptidase in relation to HCC human biology and prognosis [J]. J Transl Sci, 2021, 7: 10.15761.
- [19] 沈 梦. B 淋巴细胞参与肿瘤免疫抑制机制的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23: 135-139.
- [20] Ince V, Carr BI, Bag HG, et al. Gamma glutamyl transpeptidase as a prognostic biomarker in hepatocellular cancer patients especially with >5 cm tumors, treated by liver transplantation [J]. Int J Biol Markers, 2020, 35: 91-95.
- [21] Guo J, Liu S, Gao S, et al.  $\gamma$  - Glutamyltranspeptidase as a prognostic biomarker in advanced hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization [J]. J Vasc Interv Radiol, 2021, 32: 419-428.
- [22] Chen S, Zhu Y, Liu Z, et al. Texture analysis of baseline multiphasic hepatic computed tomography images for the prognosis of single hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a retrospective pilot study [J]. Eur J Radiol, 2017, 90: 198-204.
- [23] Ji GW, Zhu FP, Xu Q, et al. Radiomic features at contrast-enhanced CT predict recurrence in early stage hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study [J]. Radiology, 2020, 294: 568-579.
- [24] Liu Q, Li J, Liu F, et al. A radiomics nomogram for the prediction of overall survival in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. Cancer Imaging, 2020, 20: 82.

(收稿日期:2023-01-06)

(本文编辑:新 宇)