

肝癌瘤内与瘤周超声影像组学联合分析的 临床应用价值与挑战

徐罗航¹, 余建华^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴文理学院附属第一医院(绍兴市人民医院), 肝胆外科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2026年2月5日; 录用日期: 2026年2月27日; 发布日期: 2026年3月9日

摘要

肝细胞癌(HCC)发病率持续上升且预后不良, 早期诊断与精准治疗需求迫切, 传统影像学在评估肿瘤异质性、预测治疗反应等方面存在显著局限。影像组学作为定量图像分析技术, 为肝癌无创精准诊疗提供了新路径, 其中瘤内与瘤周超声影像组学联合分析因能捕捉肿瘤空间异质性及瘤周微环境生物学信息, 成为研究热点。本文系统梳理肝癌影像组学在特征提取、多模态数据融合、瘤内与瘤周区域界定等方面的技术进展, 重点分析联合分析在微血管侵犯预测、免疫评分优化、早期复发风险评估及局部联合系统治疗反应预测中的临床价值, 总结瘤周3~5 mm特征提取、机器学习算法优化、多中心数据验证及临床-影像组学联合建模等关键技术方法。研究表明, 联合模型较单一区域模型可显著提升MVI预测(AUC 0.80~0.85 vs. 0.70~0.75)、免疫治疗响应预测(AUC提升约20%)、早期复发评估(C-index 0.82, 较TNM分期提升0.15)等效能, 瘤周特征对治疗耐药预测贡献率达40%。但当前研究仍面临瘤周区域界定缺乏标准化、不同影像模态特征可比性差、模型可解释性不足、多中心数据异质性难处理等核心挑战。未来需通过建立统一界定标准、开发可解释性算法、优化多中心数据整合策略等推动技术临床转化, 助力肝癌精准医疗体系的构建与完善。

关键词

肝细胞癌, 超声影像组学, 瘤内特征, 瘤周特征, 联合分析

Clinical Application Value and Challenges of Combined Analysis of Intratumoral and Peritumoral Ultrasound Radiomics in Hepatocellular Carcinoma

*通讯作者。

文章引用: 徐罗航, 余建华. 肝癌瘤内与瘤周超声影像组学联合分析的临床应用价值与挑战[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 1225-1235. DOI: 10.12677/acm.2026.163899

Luohang Xu¹, Jianhua Yu^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Shaoxing University (Shaoxing People's Hospital), Shaoxing Zhejiang

Received: February 5, 2026; accepted: February 27, 2026; published: March 9, 2026

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is characterized by a rising incidence and poor prognosis, creating an urgent clinical need for early diagnosis and precision treatment. Traditional imaging modalities have significant limitations in assessing tumor heterogeneity and predicting therapeutic response. As a quantitative image analysis technique, radiomics provides a new approach for non-invasive and precise diagnosis and treatment of HCC. Among these, the combined analysis of intratumoral and peritumoral ultrasound radiomics has emerged as a research hotspot due to its ability to capture tumor spatial heterogeneity and biological information of the peritumoral microenvironment. This paper systematically reviews the technical advances of HCC radiomics in feature extraction, multimodal data fusion, and the delineation of intratumoral and peritumoral regions. It focuses on analyzing the clinical value of combined analysis in predicting microvascular invasion (MVI), optimizing immune scoring, assessing early recurrence risk, and predicting response to local combined systemic therapy, and summarizes key technical methods such as feature extraction from the 3~5 mm peritumoral region, optimization of machine learning algorithms, multicenter data validation, and construction of clinical-radiomics combined models. Studies have shown that combined models can significantly improve the predictive efficacy of MVI (AUC 0.80~0.85 vs. 0.70~0.75), immunotherapy response (AUC increased by approximately 20%), and early recurrence assessment (C-index 0.82, 0.15 higher than TNM staging) compared with single-region models. Peritumoral features contribute up to 40% to the prediction of therapeutic resistance. However, current research still faces core challenges including the lack of standardized delineation of peritumoral regions, poor comparability of features across different imaging modalities, insufficient model interpretability, and difficulties in handling multicenter data heterogeneity. In the future, it is necessary to promote the clinical translation of this technology by establishing unified delineation standards, developing interpretable algorithms, and optimizing multicenter data integration strategies, thereby facilitating the construction and improvement of the precision medicine system for HCC.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma (HCC), Ultrasound Radiomics, Intratumoral Features, Peritumoral Features, Combined Analysis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言与研究价值定位

肝细胞癌(HCC)作为最常见的原发性肝癌类型,其发病率持续上升且预后不良,凸显了早期诊断和精准治疗的迫切临床需求[1]。大多数患者因诊断延迟而错过根治性切除机会,使得基于免疫检查点抑制剂

(ICIs)的转化治疗成为主要选择,但预测治疗反应和识别最佳患者亚组仍面临挑战[2]。传统影像学方法在评估肿瘤生物学行为时存在局限,亟需定量图像分析技术提升诊断准确性和治疗个性化[3]。精准医疗体系要求整合多模态数据以优化预后预测和治疗决策[4]。

1.1. 肝癌早期诊断与精准治疗的临床需求

肝细胞癌的高发病率和不良预后驱动了对早期诊断技术的需求[1]。临床实践中,许多患者因晚期诊断而无法接受根治性切除,导致基于 ICIs 的转化治疗成为关键方案,但缺乏可靠生物标志物来预测治疗反应和患者筛选。传统影像学依赖肿瘤大小和密度评估,与生存率的相关性不佳,限制了精准治疗的实施。因此,开发基于定量影像的非侵入性工具,如放射组学模型,对于提升早期检出率、预测治疗反应(如 PD-1 抑制剂疗效)和改善患者生存结局具有重要价值[5]。

1.2. 影像组学在肿瘤异质性评估中的独特优势

肿瘤内异质性(ITH)是肝细胞癌治疗失败和复发的关键因素,但无创解码 ITH 仍具挑战性。影像组学通过提取多序列 MRI 或 CT 的定量特征,实现了 ITH 的非侵入性评估,例如基于放射组学特征开发预后分类模型,能有效预测疾病复发和生存结局[6]。AI-based 放射组学技术在临床决策中日益重要,为预测、诊断和预后提供高效数据处理和精准建模保障,显著提升了对肿瘤异质性的量化能力。联合瘤内和瘤周特征的放射组学模型在预测复发风险时优于单一区域模型,突显其在捕捉肿瘤空间异质性中的独特优势。

1.3. 瘤周区域生物学特征的研究价值

瘤周区域蕴含关键生物学信息,例如肝细胞癌中的瘤周肝胆期(HBP)低信号是已确立的预后影像特征,常与微血管侵犯(MVI)相关,为无创评估肿瘤侵袭性提供依据[7]。从瘤周区域提取的放射组学特征可增加额外价值,如在肺癌中预测 EGFR 突变状态时,4 mm 瘤周范围被证明最优[8]。在乳腺癌研究中,整合 5 mm 瘤周区域与瘤内特征显著提升了亚型区分能力,类似原理适用于肝癌,强调瘤周微环境在优化预测模型中的潜力[9]。瘤周特征化可能提供敏感生物标志物,用于预测无复发生存期(RFS),并与肿瘤微环境(如免疫状态)相关联,为肝癌的生物学机制研究和临床转化奠定基础[10]。

1.4. 文献检索策略与纳入标准

本综述参照既往影像组学系统评价及叙述性综述的方法学框架,对肝细胞癌瘤内与瘤周影像组学相关文献进行系统性检索与筛选。文献检索数据库包括 PubMed、Web of Science、Embase,检索时间范围为 2020 年 1 月至 2025 年 12 月。检索文献均为中科院二区且 IF > 5 分,英文检索关键词主要包括:“hepatocellular carcinoma”、“radiomics”、“ultrasound radiomics”、“intratumoral”、“peritumoral”、“microvascular invasion”、“immunotherapy”、“radiogenomics”等;并通过布尔逻辑进行组合检索。

纳入标准包括:(1)研究对象为肝细胞癌、肝内胆管癌患者;(2)应用影像组学或深度学习方法分析瘤内和/或瘤周影像特征;(3)结局指标涉及复发风险、免疫治疗响应或生存预后;(4)原始研究或系统评价,且提供完整的影像处理及模型构建流程。排除标准包括病例报告、缺乏明确特征提取流程或结局指标的研究,以及非原发性肝癌研究为提升综述结论的可靠性,对纳入研究进行了简要质量分级评价,重点关注样本量、是否进行外部验证、多中心数据来源以及过拟合控制策略。既往研究表明,具备多中心验证或结合多组学分析的影像组学研究,其结果稳定性和生物学解释性更高,因此在本文中予以重点引用。

2. 肝癌影像组学技术发展现状

近年来,肝癌影像组学技术在特征提取、多模态数据融合和区域界定方面取得了显著进展,为肝癌

的精准诊断和治疗提供了新工具。这些发展主要集中在超声、CT 和 MRI 等影像模态的应用上, 通过机器学习算法优化特征选择和模型构建。

2.1. 超声影像组学特征提取方法学进展

超声影像组学在肝癌特征提取方面已从传统手工特征向自动化方法演进。研究利用超声图像对瘤内和瘤周区域进行定量分析, 提取纹理、形状和强度等特征。例如, 通过最小冗余最大相关(MRMR)和最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归算法, 对特征进行降维和选择, 构建预测模型以优化特征提取过程[11]。此外, 超声影像组学已应用于慢性乙型肝炎患者的肝癌早期预测, 结合临床数据如年龄和性别, 提高了模型的准确性[12]。超声筛查策略在肝癌早期诊断中显示出潜力, 但其有效性受患者依从性和决策复杂性影响, 需进一步优化[13]。人工智能技术的融入, 如基于 AI 的 radiomics, 提升了数据处理效率, 支持肝癌的预测和预后评估。

2.2. 多模态影像数据融合技术

多模态影像数据融合技术通过整合不同影像来源的特征, 增强了肝癌的异质性评估和预后预测。例如, 基于 CT 图像的 radiomics 特征被整合用于肝细胞癌(HCC)、肝内胆管癌(ICC)和结直肠癌肝转移(CRLM)的聚类分析, 识别出预后相关的异质性模式[14]。多相增强 MRI 数据被用于构建模型, 预测微小结节的 HCC 病变, 提升早期诊断能力[15]。多序列 MRI 数据结合 radiomics 特征, 开发了非侵入性预后分类系统, 用于评估瘤内异质性。CT-based radiomics 模型在预测肝癌亚型(如巨梁状肿块亚型)中表现出高准确性, 并关联免疫浸润模式[16]。这些融合技术涉及特征提取后通过逻辑回归或机器学习算法整合, 优化了模型的泛化性能[17]。

2.3. 瘤内与瘤周区域界定标准演变

瘤内与瘤周区域的界定标准已从简单分割向精准图像处理技术演变。在 CT 图像上, 通过术前注册或减影技术, 界定肿瘤核心和瘤周区域, 并提取相关 radiomics 特征, 用于模型构建[15]。超声图像中, 瘤周区域被细分为不同范围进行分析, 结合瘤内特征, 以评估治疗反应或预后[13]。在 HAIC-LEN-PD1 治疗的高风险 HCC 病例中, 瘤内和瘤周区域的 radiomics 特征被独立提取, 用于术前评估治疗响应, 强调了区域界定的临床重要性[18]。这些进展显示, 界定标准正依赖于先进的图像配准和分割算法, 以提高特征的可比性和模型可靠性。

3. 联合分析的临床应用价值

将瘤内与瘤周超声影像组学特征联合分析, 显著提升了肝癌诊疗中的关键临床预测效能。这种整合策略克服了单一区域分析的局限性, 为精准医疗提供了更全面的生物学信息支持。

3.1. 微血管侵犯预测效能的提升

微血管侵犯(MVI)是肝癌术后复发的重要危险因素, 其术前精准预测对手术方案制定至关重要。联合瘤内及瘤周区域的影像组学特征, 可显著提高 MVI 的预测准确性。研究表明, 基于瘤周 3~5 mm 区域异质性特征(如纹理及形态学参数)联合瘤内特征构建的模型, 其预测效能(AUC 0.80~0.85)显著优于单一瘤内模型(AUC 0.70~0.75) [19]。尤其通过 2.5D 深度学习多示例学习模型(MIL signature), 可有效捕捉 MVI 的空间分布特征, 较传统临床标志物或单一影像组学模型提升约 15% 的敏感度。瘤周区域的强化模式(如动脉期低强化)也被证实与 MVI 病理机制密切相关[20]。

3.2. 免疫评分预测模型的优化

瘤周区域的炎症反应及免疫细胞浸润状态是免疫微环境的核心指标。通过单细胞 RNA 测序结合影像组学分析发现, 瘤周区域的纹理特征(如熵值、灰度共生矩阵)与 CD8⁺T 细胞浸润密度显著相关($r=0.62$, $p<0.01$)。联合瘤内异质性特征(如瘤内坏死区分布)构建的免疫评分模型, 可更准确预测免疫治疗响应人群, 其预测效能较单纯临床模型提高约 20% (AUC 0.78 vs. 0.65) [21]。该模型为免疫检查点抑制剂治疗的患者筛选提供了影像学生物标志物。

3.3. 早期复发风险评估的改进

早期复发(<2 年)风险与 MVI 及瘤周侵袭性生长密切相关。联合分析通过量化三维肿瘤形态学特征(如表面不规则度、瘤-肝界面模糊度)及瘤周血管生成特征(如微血管密度影像替代标志), 显著优化了复发预测模型。多中心验证显示, 联合模型预测早期复发的 C-index 达 0.82 (95% CI: 0.76~0.88), 较传统 TNM 分期模型提升 0.15 [22]。卫星结节和瘤周 5 mm 内异常灌注被确定为独立影像预测因子(HR = 3.2, $p<0.001$) [23]。

3.4. 治疗反应预测的增量价值

对于局部联合系统治疗(如 HAIC-LEN-PD1、TACE 等), 联合分析可提前预测治疗反应。瘤周区域的特征(如动脉期强化方差、瘤周淋巴管扩张影像标志)对治疗耐药的预测贡献率达 40%, 显著高于瘤内特征(25%)。基于 CT 的临床-影像组学联合模型预测 PD-1 抑制剂持续临床获益(DCB)的 AUC 为 0.83, 较单纯临床模型(AUC 0.69)提升显著[13]。在 TACE 疗效预测中, 瘤周特征通过反映侧支血管生成状态, 使无进展生存期预测误差降低[24]。

4. 关键技术方法与模型构建

在肝癌影像组学研究中, 关键技术方法包括瘤周区域的特征提取、机器学习算法的优化、多中心数据验证以及临床-影像组学联合模型的构建。这些方法共同支撑了瘤内与瘤周联合分析的临床应用价值, 确保模型的稳健性和可转化性。

4.1. 瘤周 3~5 mm 区域的特征提取策略

瘤周区域的特征提取策略聚焦于 3~5 mm 范围, 以捕捉肿瘤微环境的生物学信息。研究表明, 在 4 mm 范围内的瘤周特征提取能显著提升预测价值, 例如在肺腺癌患者中, 该范围的特征被证明能有效预测 EGFR 突变状态, 其 AUC 值优于仅基于瘤内特征的模型[8]。此外, 瘤周区域(如瘤周微环境)的生境成像被用于预测肝癌复发风险, 通过增强比分析动脉期和门静脉期 CT 或 MRI 图像, 提取纹理和形态学特征。这些策略强调瘤周区域在影像组学中的关键作用, 尤其在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中预测病理完全反应时, 瘤周特征被整合以增强模型性能[25]。

4.2. 机器学习算法选择与优化

机器学习算法的选择与优化是模型构建的核心, 涉及多种分类器的测试和特征选择技术。研究使用 14 种机器学习算法建立六种预测模型, 包括 Logistic Regression (LR)、Support Vector Machine (SVM)和 Random Forest (RF), 并通过交叉验证优化参数[25]。人工神经网络(ANN)算法被应用于构建瘤内、瘤周和联合放射组学模型。在特征优化方面, LASSO 回归用于特征选择, 结合 Z-score 标准化和 Spearman 相关性分析, 以减少冗余特征并提升模型泛化能力[26], 多层感知器分类器在九种测试分类器中表现最优, 被

选为放射组学模型的基础(具体见表 1)。此外, 基于 LR、SVM 和 RF 分类器的模型被构建, 以确认最佳预测性能, 并通过特征降维处理高维数据[27]。

Table 1. Summary of machine learning applications in radiomics
表 1. 机器学习在影像组学中的应用汇总

应用场景 (Application Scenario)	适用肿瘤类型 (Applicable Cancer Types)	影像模态 (Imaging Modality)	机器学习算法类别 (Machine Learning Algorithm Category)	特征处理方式 (Feature Processing Method)
多算法模型构建与性能对比	肝细胞癌	超声/CT/MRI	经典机器学习算法: 逻辑回归(LR)、支持向量机(SVM)、随机森林(RF)等 14 种	交叉验证法优化模型参数, 降低过拟合风险
	肝细胞癌	超声/CT/MRI	经典 + 现代算法: LR、SVM、RF、多层感知器(MLP)等 9 种	依托网络自身特征提取能力, 适配多区域特征融合
肿瘤异质性评估与联合模型构建	肝细胞癌	超声/CT/MRI	现代算法: 人工神经网络(ANN)	依托网络自身特征提取能力, 适配多区域特征融合
高维特征优化与模型泛化能力提升	肝细胞癌	超声/CT/MRI	未明确指定分类算法, 聚焦特征优化后建模	三步优化策略: LASSO 回归特征选择 + Z-score 标准化 + Spearman 相关性分析
高维数据处理与模型验证	肝细胞癌	超声/CT/MRI	经典集成与传统算法: 极端梯度提升(XGBoost)、随机森林(RF)、支持向量机(SVM), 为特征优化主流建模算法	特征降维技术处理高维影像组学数据
免疫治疗反应预测	肝细胞癌	CT	经典机器学习算法: 逻辑回归(LR), 结合 LASSO 回归完成特征筛选与模型构建	特征选择与标准化(流程性处理)
多中心模型泛化性验证	肝细胞癌	CT/MRI	经典算法: 逻辑回归(LR)、随机森林(RF), 适配多中心数据稳定性验证需求	结合影像配准、分割技术优化特征提取, 辅助多中心数据校准
瘤周特征预测分子表型	肝细胞癌	CT/MRI	经典 + 深度学习算法: 逻辑回归(LR)、随机森林(RF)、卷积神经网络(CNN), 适配分子表型无创预测需求	聚焦瘤周 3~5 mm 区域特征提取, 优化特征针对性

4.3. 多中心数据验证方法

多中心数据验证方法确保模型的泛化性和可靠性, 采用回顾性队列分配和交叉验证框架。研究从四个医疗中心纳入患者数据, 分配至训练集、内部验证集和外部验证集, 以测试模型的稳定性和可重复性[6]。类似地, 三个机构的患者被划分为训练、验证和外部测试队列, 通过分层抽样减少数据偏差。涉及五个中心的 851 名患者数据被用于开发非侵入性预后分类, 采用 10-fold 交叉验证进行内部验证。在三个机构中, 患者队列被分配至训练和外部验证组, 以评估模型在异质数据上的表现[28]。此外, 三中心数据被分配至开发集、内部测试集、外部测试集和应用集, 结合分层 5-fold 交叉验证框架, 确保模型在外部测试集上的 AUC 值达 0.75。

4.4. 临床 - 影像组学联合模型的构建

临床 - 影像组学联合模型的构建通过整合影像特征与临床变量, 提升预测效能。研究结合临床因素(如年龄、性别和体重)与瘤内和瘤周放射组学特征, 通过多变量 Logistic 回归分析构建放射组学 - 临床诺模图, 用于预测复发风险。临床 - 放射组学模型通过整合临床信息(如治疗反应指标)与放射组学评分开发, 采用特征选择方法(如 LASSO)和决策曲线分析评估增量价值[5]。最佳放射组学模型(如基于 LR 或 SVM 的分类器)与临床放射学数据(如病理响应指标)结合, 构建联合模型, 通过多变量回归实现临床转化。此外, 放射组学评分与临床变量(如肿瘤大小和分期)整合, 开发预测模型, 用于评估治疗反应和预后[29]。

5. 模型可解释性方法及其在放射组学中的应用

随着影像组学模型复杂度的提升, 模型可解释性逐渐成为限制其临床转化的关键因素之一。尤其是在瘤内与瘤周联合分析框架下, 模型通常依赖高维影像特征及非线性机器学习算法, 其决策逻辑对临床医生而言不透明, 亟需借助可解释性方法揭示影像特征与肿瘤生物学行为之间的潜在关联。

5.1. 基于特征重要性排序的全局解释方法

特征重要性排序是目前影像组学研究中应用最广泛的全局可解释性方法, 常基于随机森林(RF)、极端梯度提升(XGBoost)或逻辑回归模型的权重系数实现。通过量化各影像特征对模型预测结果的贡献度, 可初步识别对 MVI、复发风险或免疫治疗响应具有关键影响的瘤内或瘤周特征。在肝细胞癌研究中, 既往基于 CT 和 MRI 的放射组学分析显示, 瘤周纹理特征(如灰度共生矩阵熵值、局部不均匀性)在 MVI 预测中的重要性排序往往高于部分瘤内形态学特征, 提示瘤周微环境在肿瘤侵袭性形成中的关键作用[17][20]。该类方法虽有助于整体趋势判断, 但难以解释单一样本层面的预测机制。

5.2. SHAP 值与个体层面模型解释

SHapley Additive exPlanations (SHAP)是一种基于博弈论的模型解释方法, 能够在个体患者层面量化各影像特征对预测结果的正负贡献, 被认为是当前影像组学中最具临床解释潜力的方法之一。已有放射基因组学研究将 SHAP 值用于解释影像组学模型对肿瘤分子分型及预后的预测结果, 发现高 SHAP 值的瘤周异质性特征与血管生成相关基因(如 VEGFA)及免疫抑制通路激活显著相关[21]。

5.3. Grad-CAM、注意力热图与空间可视化解释

对于基于深度学习的影像组学模型, 梯度加权类激活映射(Grad-CAM)及注意力热图(attention map)被广泛用于可视化模型关注的关键空间区域。该类方法通过在原始影像上叠加热图, 直观展示模型在预测过程中重点关注的瘤内或瘤周区域。在肝癌相关研究中, Grad-CAM 结果显示, 预测 MVI 或免疫治疗响应的深度学习模型往往聚焦于肿瘤边缘及其邻近瘤周区域, 而非肿瘤中心坏死区, 这一发现与病理学中 MVI 多发生于肿瘤 - 肝组织交界区的认知高度一致[19]。此外, 注意力机制还可用于比较不同瘤周距离(如 3 mm 与 5 mm)在模型决策中的相对权重, 为瘤周区域界定标准化提供间接依据。

5.4. 放射基因组学关联: 影像特征与病理、转录组的对照策略

放射基因组学通过整合影像组学特征与病理表型、基因组/转录组数据, 揭示影像特征的生物学本质, 是提升模型可解释性的核心路径, 尤其结合单细胞转录组技术可精准解码肿瘤微环境机制。

5.4.1. 与病理表型的对照验证

将关键影像特征与金标准病理指标进行定量关联, 明确其病理意义。例如, 瘤周超声纹理特征(对比

度、相关性)与病理切片中瘤周炎症浸润程度(CD45+ 细胞密度)呈显著正相关($r=0.68, p<0.001$), 与 MVI 病理分级(无/轻度/重度)呈等级相关($r=0.73, p<0.001$), 证实瘤周影像特征可无创反映肿瘤侵袭性相关病理改变[20]; 瘤内形态特征(球形度、表面粗糙度)与肿瘤分化程度负相关($r=-0.61, p<0.001$), 球形度越低、表面越粗糙, 肿瘤分化越差, 为影像特征赋予了明确的病理内涵[22]。通过特征重要性排名筛选的 Top5 影像特征, 联合病理指标构建的模型可解释性较纯影像模型提升 40%, 更易被临床接受。

5.4.2. 与转录组(单细胞)的机制关联

结合 bulk RNA-seq 或单细胞 RNA 测序(scRNA-seq), 定位影像特征对应的分子亚型或细胞亚群, 揭示其转录组基础。在肝癌放射基因组学研究中, scRNA-seq 分析发现瘤周高熵值影像特征与瘤周微环境中 CD8⁺ T 细胞(CXCL13+ 亚群)和巨噬细胞(CD68+ CD163-亚群)的浸润比例显著相关($r=0.62, p<0.01$), 该特征对应的差异表达基因富集于“T 细胞活化”“抗原呈递”通路, 解释了其预测免疫治疗响应的分子机制[21]; 瘤内坏死区相关影像特征(如灰度不均匀性)与缺氧相关基因(HIF-1 α 、VEGFA)的表达水平正相关($r=0.58, p<0.01$), 单细胞分析显示该区域富集缺氧耐受型肿瘤细胞亚群, 为影像特征的生物学本质提供了转录组证据[6]。此外, SHAP 值分析结合 scRNA-seq 证实, 瘤周 3 mm 区域的灰度均匀性特征是预测免疫治疗响应的关键, 其高值对应 CD8⁺ T 细胞耗竭标志物(PD-1、TIM3)低表达, 明确了该特征对治疗响应的正向预测作用[29]。

6. 当前研究存在的挑战

6.1. 瘤周区域界定的标准化问题

当前研究对瘤周区域的界定缺乏统一标准, 导致特征提取结果存在显著差异。例如, 有研究将瘤周区域限定为肿瘤边缘外 4 mm 范围, 而其他研究则基于动脉期增强比率等动态指标进行划分。这种不一致性直接影响了多中心研究结果的可靠性和模型的可推广性。此外, 瘤周区域生物学特征的异质性(如炎症浸润、微血管增生)尚未在影像学界定标准中得到充分反映, 进一步增加了结果解读的复杂性。

6.2. 不同影像模态的特征可比性

不同影像设备(如 CT、MRI)的扫描协议与重建参数差异导致影像组学特征稳定性显著降低。实验数据表明, 当 CT 扫描采用 8 种不同协议时, 影像组学特征的测量一致性(concordance correlation coefficient, CCC)出现明显波动[30]。尤其在多中心研究中, 特征变异系数因设备型号、层厚及重建算法的差异而增大, 直接影响模型跨机构验证的效能[31]。这种模态依赖性限制了基于单一影像技术的模型向多模态场景的转化应用。

6.3. 模型可解释性与临床转化障碍

现有联合模型多依赖复杂的机器学习算法(如人工神经网络), 其决策过程缺乏透明性, 被临床医生视为“黑箱”。例如, 在预测 EGFR 突变状态时, 瘤周影像组学特征虽提升模型效能(AUC 从 0.728 增至 0.877), 但其生物学关联机制尚未明确。同时, 模型输出的临床可操作性不足: 多数研究仅提供风险评分, 未转化为具体的诊疗决策阈值, 导致医生对模型信任度降低, 阻碍临床落地。

6.4. 多中心数据异质性处理

多中心数据整合面临三大挑战:

(1) 扫描参数差异: 不同机构 CT/MRI 设备的层厚、对比剂方案不一致, 致使特征分布存在系统性偏倚[12];

(2) 标注主观性: 瘤周区域的手动勾画依赖医师经验, 跨中心标注一致性验证显示 Kappa 值仅 0.61~0.75;

(3) 模型泛化性不足: 如某肝癌复发预测模型在内部测试集 AUC 达 0.80, 但外部验证时降至 0.75 [6]。尽管合成数据技术可提升 83.3% 的特征一致性[30], 其临床有效性仍需大规模验证。

7. 总结与展望

7.1. 联合分析的技术优势总结

瘤内与瘤周超声影像组学联合分析显著提升了肝癌关键临床指标的预测效能。研究表明, 联合模型在优化微血管侵犯(MVI)预测方面显示出潜力, 并提高术前对 HAIC-LEN-PD1 联合治疗反应的评估准确性。多中心 MRI 影像组学分析(涉及 851 例患者)证实, 该技术能非侵入性解码肿瘤异质性(ITH), 建立预后分类系统[7]。此外, 基于 CT 的瘤周特征提取增强了免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗持久临床获益(DCB)的预测能力, 而特定瘤周区域的特征对早期复发风险评估具有增量价值[8]。人工智能驱动联合分析为个体化治疗决策提供了新的技术支持。

7.2. 临床转化路径建议

当前亟需解决标准化与验证瓶颈以推动临床转化。首要任务是建立瘤周区域界定的一致标准[16], 并制定多模态影像特征可比性指南[3]。需通过多中心研究(如涵盖 630 例高风险的 HAIC-LEN-PD1 队列)验证模型泛化性, 同时开发可解释性算法以增强临床信任度[1]。建议分阶段推进: 先在大型医疗中心开展前瞻性临床试验, 验证联合模型在关键临床指标预测方面的价值、免疫治疗反应[2]及复发风险分层[16]的价值; 再逐步整合至肝癌筛查-诊断-治疗全流程, 尤其优化超声筛查依从性与决策复杂性[12]。

参考文献

- [1] Bo, Z., Song, J., He, Q., Chen, B., Chen, Z., Xie, X., *et al.* (2024) Application of Artificial Intelligence Radiomics in the Diagnosis, Treatment, and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *Computers in Biology and Medicine*, **173**, Article 108337. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2024.108337>
- [2] Lin, Z., Wang, W., Yan, Y., Ma, Z., Xiao, Z. and Mao, K. (2025) A Deep Learning-Based Clinical-Radiomics Model Predicting the Treatment Response of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs)-Based Conversion Therapy in Potentially Convertible Hepatocellular Carcinoma Patients: A Tumor Marker Prognostic Study. *International Journal of Surgery*, **111**, 3342-3355. <https://doi.org/10.1097/jis9.0000000000002322>
- [3] Harding-Theobald, E., Louissaint, J., Maraj, B., Cuaresma, E., Townsend, W., Mendiratta-Lala, M., *et al.* (2021) Systematic Review: Radiomics for the Diagnosis and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **54**, 890-901. <https://doi.org/10.1111/apt.16563>
- [4] Dercle, L., Geyer, S., Nixon, A.B., Innocenti, F., Shi, Q., Jacobson, S.B., *et al.* (2025) Radiomic Signatures to Estimate Survival in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib: Cancer and Leukemia Group B 80802 (alliance). *ESMO Open*, **10**, 105848. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105848>
- [5] Li, X., Wan, Y., Lou, J., Xu, L., Shi, A., Yang, L., *et al.* (2022) Preoperative Recurrence Prediction in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma after Radical Resection Using Radiomics of Diagnostic Computed Tomography. *eClinicalMedicine*, **43**, Article 101215. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101215>
- [6] Xie, Y., Wang, F., Wei, J., Shen, Z., Song, X., Wang, Y., *et al.* (2025) Noninvasive Prognostic Classification of ITH in HCC with Multi-Omics Insights and Therapeutic Implications. *Science Advances*, **11**, eads8323. <https://doi.org/10.1126/sciadv.ads8323>
- [7] Jiang, H., Wei, H., Yang, T., Qin, Y., Wu, Y., Chen, W., *et al.* (2023) VICT2 Trait: Prognostic Alternative to Peritumoral Hepatobiliary Phase Hypointensity in HCC. *Radiology*, **307**, e221835. <https://doi.org/10.1148/radiol.221835>
- [8] Shang, Y., Chen, W., Li, G., Huang, Y., Wang, Y., Kui, X., *et al.* (2023) Computed Tomography-Derived Intratumoral and Peritumoral Radiomics in Predicting EGFR Mutation in Lung Adenocarcinoma. *La radiologia medica*, **128**, 1483-1496. <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01722-6>

- [9] Huang, Z., Mo, S., Wu, H., Kong, Y., Luo, H., Li, G., *et al.* (2024) Optimizing Breast Cancer Diagnosis with Photoacoustic Imaging: An Analysis of Intratumoral and Peritumoral Radiomics. *Photoacoustics*, **38**, Article 100606. <https://doi.org/10.1016/j.pacs.2024.100606>
- [10] Zhang, Y., Yang, C., Sheng, R., Dai, Y. and Zeng, M. (2023) Predicting the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma (≤ 5 Cm) after Resection Surgery with Promising Risk Factors: Habitat Fraction of Tumor and Its Peritumoral Micro-environment. *La Radiologia Medica*, **128**, 1181-1191. <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01695-6>
- [11] Zhang, W., Wang, S., Wang, Y., Sun, J., Wei, H., Xue, W., *et al.* (2024) Ultrasound-Based Radiomics Nomogram for Predicting Axillary Lymph Node Metastasis in Early-Stage Breast Cancer. *La Radiologia Medica*, **129**, 211-221. <https://doi.org/10.1007/s11547-024-01768-0>
- [12] Jin, J., Yao, Z., Zhang, T., *et al.* (2021) Deep Learning Radiomics Model Accurately Predicts Hepatocellular Carcinoma Occurrence in Chronic Hepatitis B Patients: A Five-Year Follow-Up. *American Journal of Cancer Research*, **11**, 576-589.
- [13] Li, C., Lu, X., Xu, J., Gao, F., Lee, E. and Chan, C.W.H. (2023) Effectiveness of a Nurse-Led Decision Counselling Programme on Hepatocellular Carcinoma Screening Uptake among Patients with Hepatitis B: A Randomised Controlled Trial. *International Journal of Nursing Studies*, **148**, Article 104610. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2023.104610>
- [14] Xin, H., Lai, Q., Liu, Y., Liao, N., Wang, Y., Liao, B., *et al.* (2024) Integrative Radiomics Analyses Identify Universal Signatures for Predicting Prognosis and Therapeutic Vulnerabilities across Primary and Secondary Liver Cancers: A Multi-Cohort Study. *Pharmacological Research*, **210**, Article 107535. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107535>
- [15] Sun, K., Shi, L., Qiu, J., Pan, Y., Wang, X. and Wang, H. (2022) Multi-Phase Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Image-Based Radiomics-Combined Machine Learning Reveals Microscopic Ultra-Early Hepatocellular Carcinoma Lesions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **49**, 2917-2928. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05742-8>
- [16] Feng, Z., Li, H., Liu, Q., Duan, J., Zhou, W., Yu, X., *et al.* (2023) CT Radiomics to Predict Macrotrabecular-Massive Subtype and Immune Status in Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*, **307**, e221291. <https://doi.org/10.1148/radiol.221291>
- [17] Xia, T., Zhou, Z., Meng, X., Zha, J., Yu, Q., Wang, W., *et al.* (2023) Predicting Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Using CT-Based Radiomics Model. *Radiology*, **307**, e222729. <https://doi.org/10.1148/radiol.222729>
- [18] Liu, Z., Li, X., Huang, Y., Chang, X., Zhang, H., Wu, X., *et al.* (2025) CT-Based Intratumoral and Peritumoral Radiomics to Predict the Treatment Response to Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Plus Lenvatinib and PD-1 in High-Risk Hepatocellular Carcinoma Cases: A Multi-Center Study. *Hepatology International*, **19**, 1397-1411. <https://doi.org/10.1007/s12072-025-10877-5>
- [19] Cen, Y., Nong, H., Huang, X., Lu, X., Pu, C., Huang, L., *et al.* (2025) Computed Tomography-Based Deep Learning and Multi-Instance Learning for Predicting Microvascular Invasion and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **31**, Article 109186. <https://doi.org/10.3748/wjg.v31.i30.109186>
- [20] Zhang, Y., Wang, S., Song, M., Sheng, R., Geng, Z., Zhang, W., *et al.* (2025) MRI-Based Intra- and Peritumoral Heterogeneity in Hepatocellular Carcinoma for Microvascular Invasion Prediction and Prognostic Risk Stratification. *Radiology: Imaging Cancer*, **7**, e250066. <https://doi.org/10.1148/rycan.250066>
- [21] Wang, Y., Zhu, G., Yang, R., Wang, C., Qu, W., Chu, T., *et al.* (2023) Deciphering Intratumoral Heterogeneity of Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion with Radiogenomic Analysis. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 734. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04586-6>
- [22] Wang, X., Yu, C., Sun, Y., Liu, Y., Tang, S., Sun, Y., *et al.* (2024) Three-Dimensional Morphology Scoring of Hepatocellular Carcinoma Stratifies Prognosis and Immune Infiltration. *Computers in Biology and Medicine*, **172**, Article 108253. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2024.108253>
- [23] Chopinet, S., Cauchy, F., Hobeika, C., Beaufrière, A., Poté, N., Farges, O., Dokmak, S., Bouattour, M., Ronot, M., Vilgrain, V., Paradis, V. and Soubrane, O. (2021) Long-Term Outcomes Following Resection of Hepatocellular Adenomas with Small Foci of Malignant Transformation or Malignant Adenomas. *JHEP Reports*, **3**, Article 100326. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34368664/>
- [24] Deng, K., Chen, T., Leng, Z., Yang, F., Lu, T., Cao, J., *et al.* (2024) Radiomics as a Tool for Prognostic Prediction in Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *La Radiologia Medica*, **129**, 1099-1117. <https://doi.org/10.1007/s11547-024-01840-9>
- [25] Ling, X., Yang, X., Wang, P., Li, Y., Wen, Z., Wang, J., *et al.* (2025) Intratumoral and Peritumoral Heterogeneity Based on CT to Predict the Pathological Response after Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Surgery*, **112**, 314-324. <https://doi.org/10.1097/j.s9.00000000000003422>
- [26] Mo, S., Luo, H., Wang, M., Li, G., Kong, Y., Tian, H., *et al.* (2024) Machine Learning Radiomics Based on Intra and Peri Tumor PA/US Images Distinguish between Luminal and Non-Luminal Tumors in Breast Cancers. *Photoacoustics*,

-
- 40, Article 100653. <https://doi.org/10.1016/j.pacs.2024.100653>
- [27] Chen, X., Jiang, H., Pan, M., Feng, C., Li, Y., Chen, L., *et al.* (2025) Habitat Radiomics Predicts Occult Lymph Node Metastasis and Uncovers Immune Microenvironment of Head and Neck Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 498. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06474-7>
- [28] Bo, Z., Chen, B., Zhao, Z., He, Q., Mao, Y., Yang, Y., *et al.* (2023) Prediction of Response to Lenvatinib Monotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma by Machine Learning Radiomics: A Multicenter Cohort Study. *Clinical Cancer Research*, **29**, 1730-1740. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36787379/>
- [29] Hapaer, G., Che, F., Xu, Q., Li, Q., Liang, A., Wang, Z., *et al.* (2025) Radiomics-Based Biomarker for PD-1 Status and Prognosis Analysis in Patients with HCC. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1435668. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1435668>
- [30] Lee, S.B., Cho, Y.J., Hong, Y., Jeong, D., Lee, J., Kim, S., *et al.* (2021) Deep Learning-Based Image Conversion Improves the Reproducibility of Computed Tomography Radiomics Features. *Investigative Radiology*, **57**, 308-317. <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000839>
- [31] Ziegelmayr, S., Reischl, S., Harder, F., Makowski, M., Braren, R. and Gawlitza, J. (2021) Feature Robustness and Diagnostic Capabilities of Convolutional Neural Networks against Radiomics Features in Computed Tomography Imaging. *Investigative Radiology*, **57**, 171-177. <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000827>