doi:10.11659/jjssx.03E022092

·临床研究·

基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的小肝癌微血管侵犯术前预测研究

陈凤喜,蔡 萍,刘 晨,王 健,张瀚丹,王 芳,李晓明 (陆军军医大学第一附属医院放射科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨基于钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)增强 MRI 的临床—影像学特征模型对小肝癌微血管侵犯(MVI)的预测价值。**方法** 将我院经术后病理诊断为小肝癌的 174 例患者按 7∶3的比例随机分为训练组($n=122$)和验证组($n=52$)。由 1 名放射科医师分别在 T2WI、门静脉期(PVP)、肝胆期(HBP)序列上进行病灶勾画,提取影像组学特征并对临床及影像学特征进行统计学分析;建立预测 MVI 的临床—影像学特征模型、影像组学特征模型及多模态(临床—影像学特征—影像组学特征)融合模型,计算 3 个模型的受试者工作特征(*ROC*)曲线下面积(*AUC*)、敏感度、特异度、准确度和 *F*1 值,并评价模型对 MVI 的预测效能,采用 *Delong* 检验比较不同模型的 *ROC* 诊断结果。**结果** 碱性磷酸酶(ALP)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、中性粒细胞、肿瘤假包膜、肿瘤形态、HBP 瘤周低信号是预测小肝癌 MVI 的重要临床—影像学特征。PVP + HBP 组合序列在基于影像序列的各模型中预测效能最佳($AUC=0.654$)。临床—影像学特征模型预测 MVI 的效能最佳,*AUC*、准确度和 *F*1 值分别为 0.748、0.846和 0.868;临床—影像学特征模型的 *ROC* 诊断结果优于影像组学特征模型($P<0.05$),临床—影像学特征模型与多模态融合模型的 *ROC* 诊断结果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 建立的临床—影像学特征模型可较好地预测小肝癌 MVI,但联合影像组学特征并不能提高其预测效能。

[关键词] 小肝癌;微血管侵犯;影像组学;临床—影像学特征;磁共振成像;钆塞酸二钠

[中图分类号] R735.7;R445.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-03-21

Preoperative prediction of microvascular invasion in small hepatocellular carcinoma based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI

CHEN Feng-xi, CAI Ping, LIU Chen, WANG Jian, ZHANG Han-dan, WANG Fang, LI Xiao-ming (Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the prediction value of the clinical-imaging feature model based on gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced MRI for microvascular invasion (MVI) in small hepatocellular carcinoma. **Methods** A total of 174 patients with small hepatocellular carcinoma diagnosed by postoperative pathology in our hospital were randomly divided into the training group ($n=122$) and the verification group ($n=52$) according to the ratio of 7∶3. The lesions were delineated by one radiologist on T2WI, portal venous phase (PVP) and hepatobiliary phase (HBP) sequences, respectively, and the radiomics features were extracted, and the clinical and imaging features were analyzed statistically. The clinical-imaging feature model, the radiomics feature model and the multimodal (with clinical-imaging feature-radiomics feature) fusion model for the prediction of MVI were established. The *area under the curve* (*AUC*) of *receiver operating characteristic* (*ROC*), sensitivity, specificity, accuracy and *F*1 value of the three models were calculated, and the prediction efficiencies of the models for MVI were evaluated. The *ROC* diagnostic results among different models were compared by *Delong* test. **Results** The alkaline phosphatase (ALP), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), neutrophils, tumor pseudocapsule, tumor shape and HBP peritumoral hypointensity were the important clinical-imaging features for the prediction of MVI in small hepatocellular carcinoma. The PVP and HBP combined sequences had the best prediction efficiency among the models based on imaging sequences ($AUC=0.654$). The clinical-imaging feature model had the best prediction efficiency for MVI, with the *AUC*, accuracy and *F*1 value of 0.748, 0.846 and 0.868, respectively; the *ROC* diagnostic result of the clinical-imaging feature model was better than that of the radiomics feature model ($P<0.05$). There was no significant difference in the *ROC* diagnostic results between the clinical-imaging feature model and the multimodal fusion model ($P>0.05$). **Conclusion** The clinical-imaging feature model established based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI can preferably predict MVI in small hepatocellular carcinoma, while the prediction efficiency cannot be improved when combined with the radiomics features.

Keywords: small hepatocellular carcinoma; microvascular invasion; radiomics; clinical-imaging feature; magnetic resonance imaging; gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid

[基金项目] 国家重点研发计划(2016YFC0107101)

[通信作者] 李晓明,E-mail:359261069@qq.com

小肝癌一般指单个癌结节最大直径≤3 cm 的肝细胞癌[1]。随着影像检查技术的发展,小肝癌的早期检出率也越来越高,但仍有 18% ~37% 的患者于切除术后出现复发[2-3],而复发主要与术前存在微血管侵犯(microvascular invasion,MVI)相关[4]。手术切除和射频消融是小肝癌的常规治疗手段,研究表明射频消融可能不适用于 MVI 阳性的小肝癌患者[2],而采用宽切缘或解剖性肝切除则会改善小肝癌伴 MVI 阳性患者的生存预后[5]。因此,术前预测 MVI 将有助于临床选择合适的治疗方案。目前基于钆塞酸二钠(gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid,Gd-EOB-DTPA)增强 MRI 多模态序列[6-7]和影像组学[2]预测小肝癌患者 MVI 的发生已有报道,然而单纯依靠肉眼影像学特征或单个序列影像组学特征构建的模型相对单一,诊断效能差异大。因此,本研究拟基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 多模态序列、多维度参数构建临床—影像学特征模型、影像组学特征模型以及多模态融合模型,并比较 3 种模型预测小肝癌 MVI 发生的效能。

1 资料与方法

1.1 临床资料

从我院大数据中心搜索 2017 年 6 月至 2019 年 12 月经术后病理证实为小肝癌患者的临床资料。纳入标准:①临床资料完整;②术前 1 个月内行 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查;③单个小肝癌病灶;④无大血管侵犯;⑤MVI 经术后病理证实。排除标准:①术前接受过肝癌切除、介入治疗、放化疗、肝移植等其他治疗;②Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 图像质量差。共纳入 174 例患者,其中男 146 例,女 28 例;年龄(51.0 ±9.9)岁;按照 7∶3的比例随机划分数据集,训练组 122 例,验证组 52 例。分析 2 组中 MVI 阳性和阴性患者性别、肝硬化、乙型病毒性肝炎、甲胎蛋白(alpha fetoprotein,AFP)、瘤内出血、瘤内脂肪、肿瘤形态、肝胆期(hepatobiliary phase,HBP)瘤周低信号、动脉期瘤周强化、肿瘤大小、肿瘤假包膜、年龄、中性粒细胞、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)。本研究经陆军军医大学第一附属医院医学伦理审查委员会批准(KY2020086)。

1.2 图像采集

所有患者采用 Siemens Trio Tim 3.0T(西门子公司,德国),经肘静脉注射 0.1 mL/kg 的 Gd-EOB-DTPA,速度为 1.0 mL/s,MRI 增强扫描前序列包括定位像,半傅里叶采集单次激发快速自旋回波序列冠状位、矢状位,化学位移成像及三维容积内插快速梯度回波平扫。MRI 动态增强扫描,当对比剂到达胸主动脉下段水平,患者屏气行动脉期扫描,门静脉期(portal venous phase,PVP)扫描延时 70 s,平衡期扫描延时 180 s,HBP 扫描延时 15 min。

1.3 图像处理和分割

所有图像均经 2 名分别有 5 年和 10 年腹部诊断经验的放射科医师进行审阅并确认病灶,同时评估小肝癌影像学特征,包括:肿瘤大小,在轴位 HBP 序列测量病灶最大径;肿瘤形态,在 HBP 序列观察病灶形态,圆形或椭圆形为肿瘤形态规则,肿瘤周边有萌芽,部分呈分叶状为肿瘤形态不规则;动脉期瘤周强化,即动脉期图像上肿瘤周围可见类似火焰状或不规则形强化;肿瘤假包膜,即门静脉期或移行期肿瘤周围环形高强化区;HBP 瘤周低信号,即肿瘤周围楔形或不规则形低信号;瘤内出血,即 T1WI 序列瘤内高信号,SWI 序列呈低信号;瘤内脂肪,即反相位序列瘤内存在信号丢失。所有肿瘤灶的感兴趣区(volume of interest,VOI)由 1 名放射科医师分别在 T2WI、PVP 和 HBP 序列上进行手工勾画,然后由另 1 名有 10 年腹部诊断经验的放射科医师仲裁,若意见不一致,则由 2 名医师讨论后决定。

1.4 特征降维和模型建立及验证

利用人工智能平台进行影像组学特征数据分析。采用方差阈值法对 1 409 个影像组学特征进行数据预处理,先筛选特征方差大于 0.8 的特征,随即采用单变量选择法,保留与 MVI 不同状态之间存在显著相关性的特征;再利用 10 折交叉验证的最小绝对收缩算子(least absolute shrinkage and selection operator,LASSO)算法,筛选出最佳的预测特征集。

采用非线性支持向量机(support vector machine,SVM)建立 MVI 预测模型,包括临床—影像学特征模型、影像组学特征模型(T2WI、PVP 和 HBP 的单序列和组合序列影像组学特征模型)、多模态融合模型(临床—影像学特征—影像组学特征综合预测模型)。所有模型均在训练组中进行训练,并于验证组中进行独立验证。采用受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)的曲线下面积(*area under the curve*,*AUC*)、敏感度、特异度、准确度和 *F*1 值评价模型对 MVI 的预测效能,并采用 *Delong* 检验对不同模型的

ROC 进行比较。

1.5 统计学分析

使用 R4.0.3 统计软件进行统计学分析,采用 *R* 语言的 *Shaporo. test* 函数进行正态分布的检验,符合正态分布的连续变量用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的变量以四分位数[*M*(*P*25,*P*75)]表示,组间比较采用 *Mann-Whitney U* 非参数秩和检验。分类变量用率(%)表示,组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床—影像学特征分析结果

本研究 174 例患者中,59 例(30.1%)MVI 阳性,115 例(69.9%)MVI 阴性。训练组中 MVI 阴性和 MVI 阳性患者间肿瘤形态、HBP 瘤周低信号、动脉期瘤周强化、肿瘤假包膜、APTT 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);验证组 MVI 阴性和 MVI 阳性患者间肿瘤形态、肿瘤假包膜比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 小肝癌患者的临床—影像学特征

临床—影像学特征		训练组				验证组			
		MVI 阴性($n=78$)	MVI 阳性($n=44$)	$\chi^2/t/Z$	*P*	MVI 阴性($n=37$)	MVI 阳性($n=15$)	$\chi^2/t/Z$	*P*
性别/例(%)	男	66(84.6)	39(88.6)	0.379	0.598	28(75.7)	13(86.7)	0.773	0.477
	女	12(15.4)	5(11.4)			9(24.3)	2(13.3)		
肝硬化/例(%)	无	15(19.2)	9(20.5)	0.027	1.000	9(24.3)	3(20.0)	0.112	1.000
	有	63(80.8)	35(79.5)			28(75.7)	12(80.0)		
乙型病毒性肝炎/例(%)	无	12(15.4)	8(18.2)	0.161	0.800	3(8.1)	0(0)	1.291	0.548
	有	66(84.6)	36(81.8)			34(91.9)	15(100)		
AFP/例(%)	阴性	31(39.7)	23(52.3)	1.790	0.191	15(40.5)	3(20.0)	1.990	0.208
	阳性	47(60.3)	21(47.7)			22(59.5)	12(80.0)		
瘤内出血/例(%)	无	68(87.2)	36(81.8)	0.643	0.626	33(89.2)	15(100)	1.757	0.677
	有	10(12.8)	8(18.2)			4(10.8)	0(0)		
瘤内脂肪/例(%)	无	67(85.9)	41(93.2)	0.375	0.593	34(91.9)	14(93.3)	0.031	1.000
	有	11(14.1)	3(6.8)			3(8.1)	1(6.7)		
肿瘤形态/例(%)	规则	54(69.2)	14(31.8)	15.960	<0.001	28(75.7)	6(40.0)	6.002	0.024
	不规则	24(30.8)	30(68.2)			9(24.3)	9(60.0)		
HBP 瘤周低信号/例(%)	无	75(96.2)	36(81.8)	7.047	0.017	34(91.9)	11(73.3)	3.156	0.173
	有	3(3.8)	8(18.2)			3(8.1)	4(26.7)		
动脉期瘤周强化/例(%)	无	70(89.7)	33(75.0)	4.651	0.039	33(89.2)	11(73.3)	2.061	0.207
	有	8(10.3)	11(25.0)			4(10.8)	4(26.7)		
肿瘤大小/例(%)	≤2 cm	30(38.5)	19(43.2)	0.261	0.701	19(51.4)	6(40.0)	0.551	0.548
	>2 cm、≤3 cm	48(61.5)	25(56.8)			18(48.6)	9(60.0)		
肿瘤假包膜/例(%)	缺如	8(10.3)	8(18.2)	24.398	<0.001	4(10.8)	4(26.7)	10.993	0.003
	完整	58(74.4)	13(29.5)			28(75.7)	4(26.7)		
	不完整	12(15.4)	23(52.3)			5(13.5)	7(46.7)		
年龄/岁		52.1 ± 9.1	49.8 ± 11.4	1.217	0.226	49.9 ± 11.0	53.6 ± 8.1	1.181	0.243
ALP/(IU · L^{-1})		101.7 ± 37.5	91.1 ± 26.2	1.667	0.098	101.0 ± 30.2	95.2 ± 29.5	0.630	0.532
白蛋白/(g · L^{-1})		42.2 ± 5.0	42.5 ± 4.5	0.332	0.740	43.6 ± 7.3	42.0 ± 3.9	0.782	0.438
APTT/s		25.2 ± 9.2	28.3 ± 2.8	2.183	0.031	24.8 ± 9.9	28.6 ± 2.4	1.470	0.148
PT/s		11.5(10.9,12.5)	11.6(11.9,12.0)	−0.224	0.088	11.7(10.4,12.7)	11.6(10.7,12.2)	−0.030	0.377
中性粒细胞/(10^9 · L^{-1})		3.5(2.6,4.3)	3.5(2.6,4.4)	−0.032	0.236	3.6(2.4,4.3)	3.39(2.9,4.8)	−0.333	0.678
总胆红素/(μmol · L^{-1})		16.8(12.8,20.8)	15.9(12.8,19.0)	−0.539	0.436	14.9(13.3,19.7)	18.0(14.3,20.7)	−0.768	0.393

2.2 临床—影像学特征与影像组学特征筛选结果

利用 LASSO 算法进行临床—影像学特征降维后,筛选出与 MVI 相关的 7 个最重要的临床—影像学特征,包括 ALP、PT、APTT、中性粒细胞、肿瘤假包膜、肿瘤形态、HBP 瘤周低信号,其中肿瘤形态、HBP 瘤周低信号 LASSO 系数远大于其他指标,提示这两个指标对预测 MVI 具有较高的价值(图 1)。

PVP + HBP 组合序列预测 MVI 的效能最佳(*AUC* = 0.654),见表 2。一阶特征、形状特征和纹理特征降维后,最终筛选出 18 个影像组学特征,包括 11 个 PVP 特征(2 个一阶特征、1 个形状特征、8 个纹理特征)和 7 个 HBP 特征(3 个一阶特征、4 个纹理特征),见表 3。

2.3 基于临床—影像学特征、影像组学特征建立的MVI预测模型及模型预测效能对比

验证组结果显示,临床—影像学特征模型预测MVI的效能最佳,*AUC*、准确度和*F*1值分别为0.748、0.846和0.868;而影像组学特征模型预测MVI的效能较差,*AUC*、准确度和*F*1值分别为0.654、0.735和0.704。*Delong*检验结果显示,临床—影像学特征模型的*ROC*诊断结果优于影像组学特征模型($P<0.05$),但临床—影像学特征模型与多模态融合模型的*ROC*诊断结果比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表4、图2。

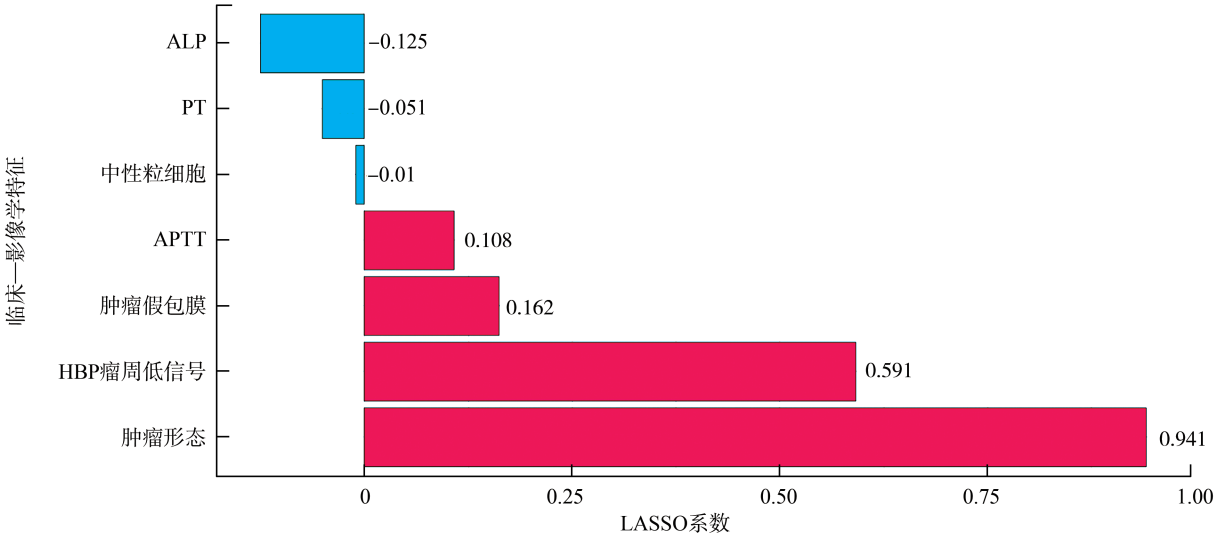


图1 LASSO算法降维后与MVI相关的临床—影像学特征

表2 训练组和验证组单序列和组合序列的*ROC*曲线分析

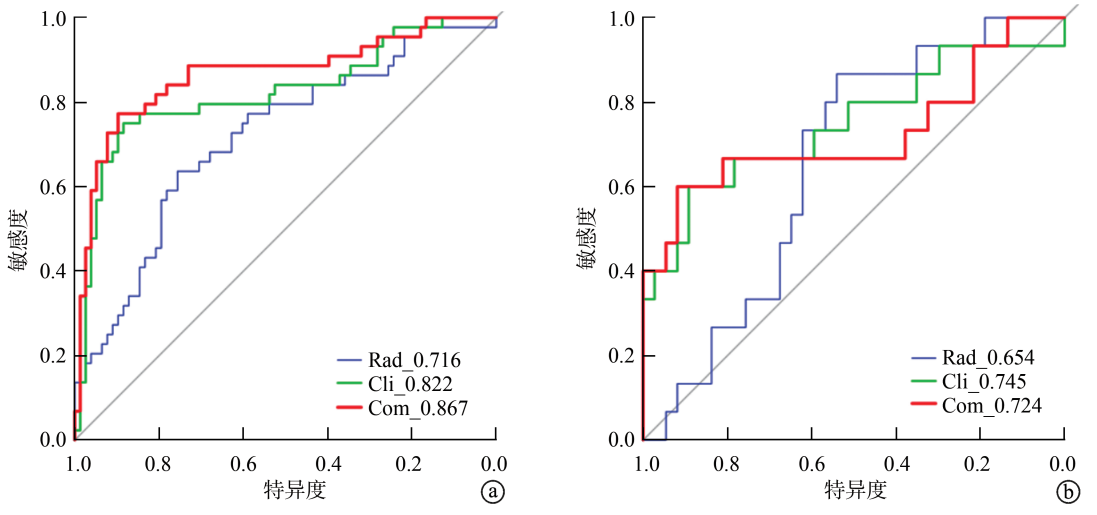
影像序列	训练组				验证组			
	AUC	敏感度	特异度	*F*1值	*AUC*	敏感度	特异度	*F*1值
T2WI	0.615	0.936	0.295	0.794	0.625	0.703	0.667	0.837
PVP	0.648	0.679	0.636	0.794	0.519	0.432	0.733	0.814
HBP	0.691	0.821	0.545	0.813	0.479	0.676	0.467	0.741
T2WI+PVP	0.611	0.808	0.477	0.796	0.627	0.622	0.600	0.818
T2WI+HBP	0.617	0.936	0.295	0.794	0.598	0.541	0.667	0.837
PVP+HBP	0.716	0.756	0.636	0.775	0.654	0.676	0.867	0.704
T2WI+PVP+HBP	0.630	0.872	0.409	0.796	0.623	0.378	0.867	0.818

表3 PVP+HBP组合序列的影像组学特征筛选结果

影像组学特征		特征	类别	滤波器	LASSO系数
PVP	一阶特征	90Percentile	firstorder	wavelet-LLH	0.021
		Mean	firstorder	wavelet-HLH	0.094
	形状特征	Sphericity	shape	original	0.020
	纹理特征	Small Area High Gray Level Emphasis	glszm	wavelet-LHL	-0.097
		Gray Level Non Uniformity Normalized	glrlm	wavelet-HLL	-0.151
		Gray Level Non Uniformity Normalized	glszm	wavelet-HLL	-0.070
		Id	glcm	wavelet-LLH	0.108
		Dependence Entropy	gldm	wavelet-HLH	-0.146
		Low Gray Level Run Emphasis	glrlm	wavelet-HLH	0.053
		Maximum Probability	glcm	wavelet-HHL	0.060
		Small Area High Gray Level Emphasis	glszm	wavelet-HHL	-0.022
HBP	一阶特征	Interquartile Range	firstorder	lbp-2D	0.119
		Skewness	firstorder	wavelet-LHL	0.027
		Skewness	firstorder	wavelet-LHH	-0.161
	纹理特征	Imc1	glcm	squareroot	0.018
		Small Area Low Gray Level Emphasis	glszm	wavelet-LHL	0.121
		High Gray Level Run Emphasis	glrlm	wavelet-LHH	-0.015
		Small Area High Gray Level Emphasis	glszm	wavelet-LLL	0.165

表 4 影像组学特征模型、临床—影像学特征模型和多模态融合模型的 *ROC* 分析

组别		*AUC*	敏感度	特异度	准确度	*F*1 值
训练组	影像组学特征模型	0.716	0.756	0.636	0.756	0.775
	临床—影像学特征模型	0.822	0.885	0.75	0.863	0.873
	多模态融合模型	0.867	0.897	0.773	0.854	0.875
验证组	影像组学特征模型	0.654	0.676	0.867	0.735	0.704
	临床—影像学特征模型	0.748	0.892	0.600	0.846	0.868
	多模态融合模型	0.724	0.919	0.600	0.842	0.853



a:训练组 *ROC* 曲线;b:验证组 *ROC* 曲线 Rad:影像组学特征模型;Cli:临床—影像学特征模型;Com:多模态融合模型

图 2 基于 SVM 的 MVI 预测模型 *ROC* 曲线

3 讨论

本研究旨在从大量临床数据和基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的影像数据中建立一种高效的术前小肝癌 MVI 预测模型,结果显示,基于临床—影像学特征构建的模型能够有效预测小肝癌术前 MVI 状态(*AUC* 为 0.748),包括 ALP、中性粒细胞、PT、APTT、肿瘤假包膜、肿瘤形态、HBP 瘤周低信号 7 个指标,其中肿瘤形态、HBP 瘤周低信号预测 MVI 的 LASSO 系数远大于其他指标,预测价值较高,这与以往文献报道一致[8-10]。本研究中肿瘤假包膜预测 MVI 的权重较低,目前关于假包膜预测 MVI 的价值仍存争议[10-11],可能原因为 PVP 或移行期假包膜容易被肿瘤组织掩盖,导致假包膜检出率降低[12]。本研究中 ALP、中性粒细胞、PT、APTT 异常是导致 MVI 发生的危险因素,这与文献报道一致[13-16]。ALP 和中性粒细胞水平发生改变时,肿瘤生长的微环境也可能改变,进而促进癌细胞的增殖、侵袭,血管生成以及肿瘤转移;但 PT 和 APTT 异常是如何介导 MVI 的发生目前尚未明确。有研究发现凝血参数与实体肿瘤的预后存在相关性,但其机制非常复杂,可能涉及高龄、肿瘤炎症活动等原因,出现凝血和炎症失衡可能会促进肿瘤侵袭性生长[16]。

多项研究发现 T2WI、PVP 序列预测 MVI 的效能最佳[17-19],HBP 肿瘤与周围肝实质可形成良好的对比[20-21]。因此,本研究基于 T2WI、PVP、HBP 序列构建影像组学特征模型,但验证组中该模型 *AUC* 仅为 0.654,效果不太理想,与以往文献报道[22-23]差异较大,原因可能为本研究主要针对小肝癌患者,且样本量较小,数据分布可能不平衡;且本研究病灶 VOI 勾画软件与其他文献不同,也可能对结果有一定的影响。本研究仅分析了瘤区域影像组学特征,未纳入瘤周 1~2 cm影像组学特征进行分析。目前关于瘤周影像组学特征预测 MVI 的效能仍存争议,有学者认为瘤内影像组学特征预测 MVI 的效能优于瘤周,若将瘤内和瘤周影像组学特征模型相结合,预测效能反而会下降[22]。

本研究对影像组学、临床—影像学特征及多模态融合模型进行对比发现,在验证组中,临床—影像学特征模型诊断效能(*AUC* 为 0.748)高于影像组学特征模型(*AUC* 为 0.654),多模态融合模型诊断效能(*AUC* 为 0.724)反而低于临床—影像学特征模型,表明相对于临床—影像学特征模型,多模态融合模型在预测 MVI 发生方面并无显著优势,通过临床—影像学特征即可较好地判断小肝癌患者是否存在 MVI,同时也间接表明影像组学特征模型在预测 MVI 上未能提供额外的附加价值,这与 Xu 等[23]的研究结果一致。我们

认为,影像组学虽已成为研究热点,但是尚处于初步阶段,可重复性较差,多数研究结果存在过拟合,构建的模型泛化能力较差,其临床应用仍面临巨大挑战。

本研究为单中心回顾性分析,样本量较小,缺乏外部验证数据,日后应收集多中心数据、扩大样本量以提高模型的预测效能,此外,本研究所有病灶均为人工手动勾画,对病灶边缘的勾画可能存在一定的人为误差,未来将利用深度学习技术自动提取肿瘤内部纹理特征,以更加客观地预测小肝癌的生物学行为。

综上所述,基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 构建的临床—影像学特征模型能够较好地预测小肝癌 MVI 的发生,其效能优于影像组学特征模型,有助于临床制定合适的诊疗方案。

[参考文献]

[1] Du M,Chen L,Zhao J,et al. Microvascular invasion (MVI) is a poorer prognostic predictor for small hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer,2014,14:38. doi:10.1186/1471-2407-14-38.

[2] Wang X,Zhang Z,Zhou X,et al. Computational quantitative measures of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI hepatobiliary phase images can predict microvascular invasion of small HCC[J]. Eur J Radiol,2020,133:109361. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109361.

[3] Yamashita YI,Imai K,Yusa T,et al. Microvascular invasion of single small hepatocellular carcinoma ≤3 cm:predictors and optimal treatments[J]. Ann Gastroenterol Surg,2018,2(3):197-203. doi:10.1002/ags3.12057.

[4] Li X,Huang H,Yu X,et al. A novel prognostic nomogram based on microvascular invasion and hematological biomarkers to predict survival outcome for hepatocellular carcinoma patients[J]. Surg Oncol,2020,33:51-57. doi:10.1016/j.suronc.2020.01.006.

[5] Erstad DJ,Tanabe KK. Prognostic and therapeutic implications of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol,2019,26(5):1474-1493. doi:10.1245/s10434-019-07227-9.

[6] 田雅琪,胡亚彬,彭琪琪,等. 钆塞酸二钠增强 MRI 列线图模型预测小肝癌微血管侵犯的价值[J]. 磁共振成像,2021,12(10):57-60. doi:10.12015/issn.1674-8034.2021.10.013.

[7] Zhou M,Shan D,Zhang C,et al. Value of gadoxetic acid-enhanced MRI for microvascular invasion of small hepatocellular carcinoma:a retrospective study[J]. BMC Med Imaging,2021,21(1):40. doi:10.1186/s12880-021-00572-w.

[8] Lee S,Kim SH,Lee JE,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. doi:10.1016/j.jhep.2017.04.024.

[9] Ariizumi S,Kitagawa K,Kotera Y,et al. A non-smooth tumor margin in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid disodium (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging predicts microscopic portal vein invasion,intrahepatic metastasis,and early recurrence after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci,2011,18(4):575-585. doi:10.1007/s00534-010-0369-y.

[10] Kim H,Park MS,Choi JY,et al. Can microvessel invasion of hepatocellular carcinoma be predicted by pre-operative MRI? [J]. Eur Radiol,2009,19(7):1744-1751. doi:10.1007/s00330-009-1331-8.

[11] Huang M,Liao B,Xu P,et al. Prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma:preoperative Gd-EOB-DTPA-dynamic enhanced MRI and histopathological correlation[J]. Contrast Media Mol Imaging,2018,23(1):9674565. doi:10.1155/2018/9674565.

[12] An C,Rhee H,Han K,et al. Added value of smooth hypointense rim in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI in identifying tumour capsule and diagnosing hepatocellular carcinoma[J]. Eur Radiol,2017,27(6):2610-2618. doi:10.1007/s00330-016-4634-6.

[13] Zhu Y,Xu D,Zhang Z,et al. A new laboratory-based algorithm to predict microvascular invasion and survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Int J Surg,2018,57:45-53. doi:10.1016/j.ijsu.2018.07.011.

[14] Yu Y,Song J,Zhang R,et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and tumor-related factors to predict microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget,2017,8(45):79722-79730. doi:10.18632/oncotarget.19178.

[15] Zeng F,Chen B,Zeng J,et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the risk of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma:a meta-analysis[J]. Int J Biol Markers,2019,34(3):213-220. doi:10.1177/1724600819874487.

[16] Wang XP,Mao MJ,He ZL,et al. A retrospective discussion of the prognostic value of combining prothrombin time (PT) and fibrinogen (Fbg) in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer,2017,8(11):2079-2087. doi:10.7150/jca.19181.

[17] Nebbia G,Zhang Q,Arefan D,et al. Pre-operative microvascular invasion prediction using multi-parametric liver MRI radiomics[J]. J Digit Imaging,2020,33(6):1376-1386. doi:10.1007/s10278-020-00353-x.

[18] Wilson GC,Cannella R,Fiorentini G,et al. Texture analysis on preoperative contrast-enhanced magnetic resonance imaging identifies microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. HPB (Oxford),2020,22(11):1622-1630. doi:10.1016/j.hpb.2020.03.001.

[19] 段亚阳,周坤鹏,边 杰,等. 基于非增强 MRI 的影像组学术前预测肝细胞癌微血管浸润的研究[J]. 磁共振成像,2020,11(3):195-200. doi:10.12015/issn.1674-8034.2020.03.007.

[20] Joo I,Lee JM. Recent advances in the imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma:value of gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. Liver Cancer,2016,5(1):67-87. doi:10.1159/000367750.

[21] Choi JW,Lee JM,Kim SJ,et al. Hepatocellular carcinoma:imaging patterns on gadoxetic acid-enhanced MR images and their value as an imaging biomarker[J]. Radiology,2013,267(3):776-786. doi:10.1148/radiol.13120775.

[22] Feng ST,Jia Y,Liao B,et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular cancer:aradiomics model using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI[J]. Eur Radiol,2019,29(9):4648-4659. doi:10.1007/s00330-018-5935-8.

[23] Xu X,Zhang HL,Liu QP,et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2019,70(6):1133-1144. doi:10.1016/j.jhep.2019.02.023.

(编辑:龙小芬)