

# 超声造影联合临床资料预测小肝癌患者发生微血管侵犯的临床价值

王振宝 刘国安 赖江琼

**摘要** **目的** 基于超声造影和临床资料构建联合模型,探讨其预测小肝癌患者发生微血管侵犯(MVI)的临床价值。**方法** 选取于我院行手术治疗的小肝癌患者 423 例,按照 7:3 比例随机分为训练集 296 例和验证集 127 例;以术后病理结果为标准,将其分为 MVI 阳性组 171 例和 MVI 阴性组 252 例。基于训练集数据,比较 MVI 阳性组与 MVI 阴性组临床资料和超声造影参数的差异;采用多因素 Logistic 回归分析筛选预测 MVI 的独立影响因素。基于单独临床资料、超声造影参数及二者联合分别构建临床模型、超声模型及联合模型。绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析各模型预测小肝癌患者发生 MVI 的诊断效能;绘制校准曲线和临床决策曲线评估各模型的校准度和临床收益。**结果** 训练集中 MVI 阳性组与 MVI 阴性组 LI-RADS 分类、廓清时间、廓清类型、增强后肿瘤面积增大百分比、性别别、甲胎蛋白(AFP)比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,LI-RADS 分类、增强后肿瘤面积增大百分比、AFP 均为预测 MVI 的独立影响因素( $OR = 1.68, 1.29, 1.59$ , 均  $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示,临床模型、超声模型、联合模型预测训练集患者发生 MVI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.624、0.669、0.851,预测验证集患者发生 MVI 的 AUC 分别为 0.663、0.611、0.838,以联合模型的 AUC 最高,与其他模型比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。校准曲线和临床决策曲线分析显示,联合模型校准度最好,可获得更大的临床净收益。**结论** 基于超声造影和临床资料构建的联合模型在预测小肝癌患者发生 MVI 方面具有较好的临床价值,可为临床制定个性化方案提供参考。

**关键词** 超声检查;造影剂;LI-RADS;肝细胞癌;微血管侵犯;预测

[中图法分类号]R445.1;R735.7

[文献标识码]A

## Clinical value of contrast-enhanced ultrasound combined with clinical data for predicting the occurrence of microvessels invasion in patients with small hepatocellular carcinoma

WANG Zhenbao, LIU Guoan, LAI Jiangqiong

Department of Ultrasound Diagnosis, the 910th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Fujian 360000, China

**ABSTRACT** **Objective** To construct a combined model based on contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and clinical data, and to explore the clinical value of the model in predicting the occurrence of microvascular invasion (MVI) in patients with small hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 423 patients with small HCC who underwent surgical treatment in our hospital were selected and randomly divided into a training set (296 cases) and a validation set (127 cases) in a 7:3 ratio. Postoperative pathological results were used as the standard, all patients were divided into the MVI-positive group (171 cases) and MVI-negative group (252 cases). Based on the data of training set, the clinical data and CEUS parameters were compared between the MVI-positive group and MVI-negative group, and multivariate Logistic regression analysis was used screen the influencing factors for predicting MVI. Clinical, ultrasound and combined models were constructed based on clinical data alone, CEUS parameters and the combination of the two, respectively. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of each model for predicting the occurrence of MVI in patients with small HCC. Calibration curves

and clinical decision curves were drawn to assess the calibration and clinical utility of each model. **Results** In the training set, there were significant differences in LI-RADS classification, clearance time, clearance type, post-contrast tumor area increase ratio, gender and alpha-fetoprotein (AFP) between the MVI-positive and MVI-negative groups (all  $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that LI-RADS classification, post-contrast tumor area increase ratio and AFP were independent factors influencing the occurrence of MVI ( $OR = 1.68, 1.29, 1.59$ , all  $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for predicting the occurrence of MVI in the training set by the clinical, ultrasound, and combined models were 0.624, 0.669 and 0.851, respectively, and the AUC of those in validation set were 0.663, 0.611 and 0.838, respectively, with the combined model had the highest AUC, which was significantly different from the other models (all  $P < 0.05$ ). Calibration curve and clinical decision curve analysis indicated that the combined model had the best calibration and could achieve greater clinical net benefit. **Conclusion** The combined model based on CEUS and clinical data has good clinical value in predicting the occurrence of MVI in patients with small HCC, and may serve as a reference for developing personalized clinical treatment plans.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; LI-RADS; Hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion; Prediction

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第三大癌症致死原因<sup>[1]</sup>, 其预后受多种因素影响, 尤其是微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI)。MVI 不仅与 HCC 的复发和转移密切相关, 还明显影响患者的整体生存率<sup>[2]</sup>。目前 MVI 的术前诊断在临床上仍是一个挑战。传统的影像学检查方法 (如 CT 和 MRI) 在 HCC 的诊断和评估中具有重要作用<sup>[3]</sup>, 但其成像技术依赖于对比剂的使用, 对于部分肾功能不全的患者中可能存在风险, 且检查成本相对较高或具有辐射, 重复性欠佳, 限制了其临床广泛应用。超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 作为一种实时、非侵入性、无辐射的影像学检查方法, 可以真实反映肿瘤微血管灌注情况, 在诊断 HCC 患者发生 MVI 方面具有明显优势<sup>[4]</sup>。以往 CEUS 多依赖操作者的主观经验, 为克服这一不足, 美国放射学会发布了 CEUS LI-RADS 指南用于肝脏病变的恶性程度分级, 尤其适用于 HCC 的诊断及鉴别诊断, 通过标准化的评估体系提高了诊断一致性。临床上小肝癌多指最大径  $\leq 3$  cm 且数目  $\leq 3$  个的 HCC, 由于其体积小、早期症状不明显, 临床常难以及时发现和确诊。与较大肝癌相比, 小肝癌的肿瘤分化较好, 血管生成较少, 侵袭性较低, 但仍有部分患者可发生 MVI, 严重影响患者预后<sup>[5]</sup>。已有研究<sup>[6]</sup>表明 CEUS LI-RADS 指南在预测 MVI 中有一定参考价值, 但目前关于小肝癌患者发生 MVI 方面的研究较少。本研究联合 CEUS 和临床资料构建预测小肝癌患者发生 MVI 的联合模型并探讨其临床价值, 旨在为临床制定个性化治疗方案提供参考。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2017 年 1 月至 2023 年 1 月于我院行手术治疗的小肝癌患者 423 例, 男 354 例, 女 69 例, 年龄 25 ~ 75 岁, 平均  $(56.2 \pm 11.2)$  岁。纳入标准: ①首次确诊为 HCC, 肿瘤最大径  $< 3$  cm 且数目  $< 3$  个; ②能配合完成 CEUS 检查, 临床资料完整; ③年龄 18 ~ 75 岁。排除标准: ①临床资料不完整; ②超声图像质量欠佳; ③术前经过干预性治疗 (如放疗、射频消融、化疗等); ④已发生远处转移, 或影像学可见血管癌栓、胆管癌栓; ⑤CEUS LI-RADS 指南提示的 LR-1、LR-M 类结节。按照 7:3 比例随机将纳入患者分为训练集 296 例和验证集 127 例。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

### 二、仪器与方法

1. CEUS 检查及图像分析: 使用 Philips iU Elite 彩色多普勒超声诊断仪, C5-2 凸阵探头, 频率 5 MHz。造影剂使用 SonoVue (意大利 Bracco 公司), 使用前按照说明书配置成微泡混悬液备用。所有患者均于术前 1 个月内进行 CEUS 检查。首先行二维超声检查, 患者取平卧位, 常规观察肿瘤大小、形态、数目、有无假包膜、内部回声及血流信号。然后切换至 CEUS 模式, 采用低机械指数 ( $< 0.1$ ), 经患者肘静脉快速注射 2.4 ml 造影剂混悬液, 随后注入 10.0 ml 0.9% 氯化钠溶液。注入造影剂同时启动动态图像记录按钮, 直至肿瘤内造影剂消退, 若造影剂长期不消退则持续观察 6 min。多发肿瘤者选取最大肿瘤进行检测。将动态图像以 DICOM 格式储存于外部系统中。以上操作均由同一具有丰富的 CEUS 检查经验的超声医师完成。由 2 名具有 10 年以上工作经验的超声医师在不知晓病理结果的情况下对 CEUS 图像进行分析, 获得开始增强时间、达峰时间、等增强时间、廓清时间、强化类型 (均匀



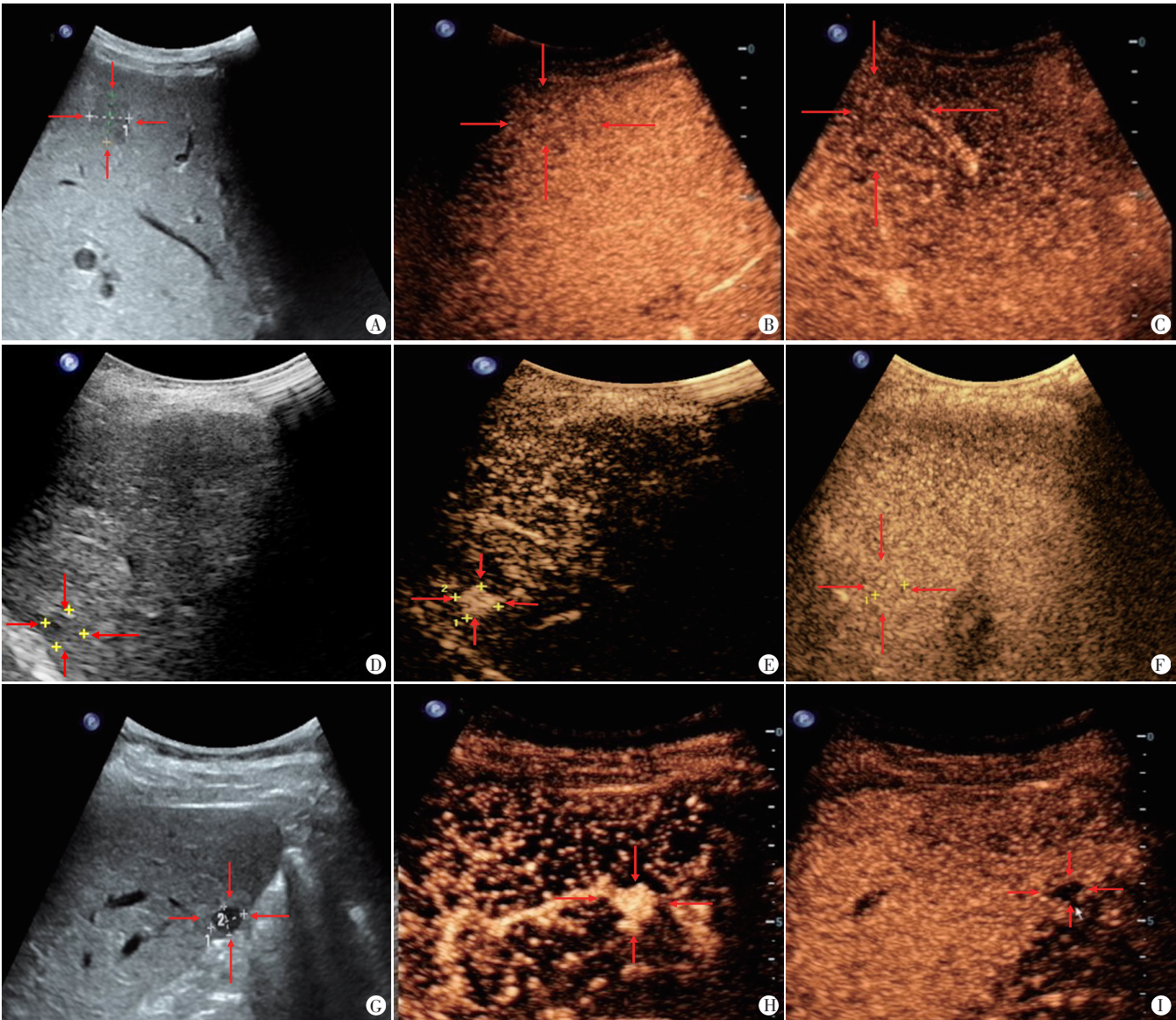
性、非均匀性<sup>[7]</sup>）、廓清类型、增强后肿瘤面积，并评估其 LI-RADS 分类<sup>[8]</sup>。本研究将廓清类型分为有或无廓清，其中有廓清按照廓清时间分为早期廓清、晚期廓清，按照廓清程度分为显著廓清、轻度廓清<sup>[9]</sup>。增强后肿瘤面积增大定义为肿瘤增强后于 CEUS 图像测得的长径与宽径的乘积大于未增强时二维超声测得的肿瘤面积<sup>[10]</sup>。意见不一致时由 1 名具有 25 年工作经验的超声医师重新阅片，经讨论达成一致。

2. 分类标准：参考 CEUS LI-RADS 指南，根据肝脏结节的 CEUS 特征将其分为 6 类。①LR-1 类，明确为良性；②LR-2 类，良性可能性大；③LR-3 类，HCC 中度可疑（图 1A ~ C）；④LR-4 类，HCC 可能性大

（图 1D ~ F）；⑤LR-5 类，明确的 HCC（图 1G ~ I）；⑥LR-M 类，明确或可能的非 HCC 恶性结节。本研究仅纳入 LR-3 类、4 类及 5 类肿瘤进行分析。

3. 临床资料收集：记录患者性别、年龄、有无肝癌家族史等，收集手术前 3 天内实验室检查结果，包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血小板计数、白蛋白、总胆红素、肌酐、凝血酶原时间、凝血酶原活动度、国际标准化比值、甲胎蛋白（AFP）、乙型肝炎病毒（HBV）感染情况等。本研究中将 AFP 水平分为 3 个等级进行分析，即  $<20 \mu\text{g/L}$ 、 $20 \sim 200 \mu\text{g/L}$ 、 $>200 \mu\text{g/L}$ <sup>[7]</sup>。

4. 病理检查及分组：根据中国病理协会 2015 年发布的标准<sup>[11]</sup>，MVI 阳性定义为仅在显微镜下可见，位



A ~ C: LR-3 类，最大径  $<3 \text{ cm}$ ，动脉期未见明显增强，延迟期未见明显廓清；D ~ F: LR-4 类，最大径  $<2 \text{ cm}$ ，动脉期可见增强，延迟期未见明显廓清；G ~ I: LR-5 类，最大径  $<2 \text{ cm}$ ，动脉期可见增强，门脉期即可见廓清。箭头示肿瘤

图 1 不同 LI-RADS 分类肝脏肿瘤二维超声和 CEUS 图

于内皮细胞衬里的血管(包括动脉、肝静脉和门静脉)中的恶性细胞团。为确保诊断的准确性,本研究所有标本均按照 7 点基线样本收集协议进行采样。MVI 的评估在所有组织切片中进行,并采用三级分级系统。按照 Edmondson–Steiner 四级分级法评估 HCC 的分化程度。由 2 名经验丰富的病理医师独立完成诊断,意见不一致时通过共同复讨论达成一致。本研究以术后病理结果为标准,将纳入患者分为 MVI 阳性组(171 例)和 MVI 阴性组(252 例)进行分析。

三、统计学处理

应用 R 语言(4.1.1)进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;计数资料以例表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。基于训练集数据,采用多因素 Logistic 回归分析筛选预测 MVI 的独立影响因素,并基于单独临床资料、CEUS 参数及二者联合分别构建临床模型、超声模型及联合模型,绘制列线图可视化。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各模型预测小肝癌患者发生 MVI 的诊断效能,曲线下面积(AUC)比较采用 Delong 检验;绘制校准曲线并计算 Hosmer–Lemeshow 值和 Brier 评分评估各模型的拟合度, Hosmer–Lemeshow 值越大, Brier 评分越小,则拟合度越好;绘制临床决策曲线评估各模型的临床获益

率。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

一、训练集与验证集临床资料及 CEUS 检查结果比较

训练集与验证集临床资料及 CEUS 检查结果比较差异均无统计学意义。见表 1, 2。

二、训练集中 MVI 阳性组与 MVI 阴性组临床资料及 CEUS 检查结果比较

训练集中 MVI 阳性组 123 例, MVI 阴性组 173 例。两组 LI–RADS 分类、廓清时间、廓清类型、增强后肿瘤面积增大百分比、性别比、AFP 比较差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。见表 3, 4 和图 2, 3。

三、多因素 Logistic 回归分析预测 MVI 的独立影响因素及模型建立

排除共线性后将 LI–RADS 分类、增强后肿瘤面积增大比例、AFP、性别纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示 LI–RADS 分类、增强后肿瘤面积增大百分比、AFP 均为预测 MVI 的独立影响因素( $OR=1.68$ 、 $1.29$ 、 $1.59$ , 均  $P<0.05$ )。见表 5。对 LI–RADS 分类、AFP 分别进行赋值,具体为:① LR–3 类=0, LR–4 类=1, LR–5 类=2; ② AFP<20  $\mu\text{g/L}$ =0, AFP 20 ~ 200  $\mu\text{g/L}$ =1, AFP>

表 1 训练集与验证集临床资料比较

| 组别           | 男/女<br>(例) | 年龄<br>(岁)       | MVI(例) |     | HBV 感染(例) |     | 肝癌家族史(例) |    | 谷丙转氨酶<br>(U/L)  | 谷草转氨酶<br>(U/L)  | 血小板计数<br>( $10^9/\text{L}$ ) |
|--------------|------------|-----------------|--------|-----|-----------|-----|----------|----|-----------------|-----------------|------------------------------|
|              |            |                 | 无      | 有   | 无         | 有   | 无        | 有  |                 |                 |                              |
| 训练集(296)     | 253/43     | 56.7 $\pm$ 10.9 | 177    | 119 | 47        | 249 | 269      | 27 | 36.1 $\pm$ 29.4 | 35.2 $\pm$ 29.8 | 151.2 $\pm$ 70.2             |
| 验证集(127)     | 101/26     | 54.9 $\pm$ 11.9 | 75     | 52  | 21        | 106 | 109      | 18 | 34.3 $\pm$ 25.0 | 33.9 $\pm$ 33.2 | 153.3 $\pm$ 66.2             |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.89       | 0.36            | 0.52   |     | 0.03      |     | 0.92     |    | 0.72            | 0.22            | 0.86                         |
| $P$ 值        | 0.15       | 0.15            | 0.91   |     | 0.89      |     | 0.13     |    | 0.72            | 0.60            | 0.63                         |

| 组别           | 白蛋白<br>(g/L)   | 总胆红素<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | 肌酐<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | 凝血酶原<br>时间(s)  | 凝血酶原活<br>动度(%)  | 国际标准化<br>化比值  | AFP(例)              |                          |                      |
|--------------|----------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------|---------------|---------------------|--------------------------|----------------------|
|              |                |                               |                             |                |                 |               | <20 $\mu\text{g/L}$ | 20 ~ 200 $\mu\text{g/L}$ | >200 $\mu\text{g/L}$ |
| 训练集(296)     | 39.1 $\pm$ 4.8 | 17.2 $\pm$ 8.8                | 74.2 $\pm$ 18.1             | 13.7 $\pm$ 1.2 | 94.6 $\pm$ 15.9 | 1.1 $\pm$ 0.1 | 164                 | 48                       | 84                   |
| 验证集(127)     | 39.3 $\pm$ 4.1 | 15.7 $\pm$ 7.4                | 74.5 $\pm$ 17.2             | 13.5 $\pm$ 1.2 | 97.2 $\pm$ 17.0 | 1.0 $\pm$ 0.1 | 70                  | 21                       | 36                   |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.83           | 0.51                          | 0.71                        | 1.11           | 0.92            | 1.42          | 0.02                |                          |                      |
| $P$ 值        | 0.70           | 0.16                          | 0.49                        | 0.22           | 0.19            | 0.22          | 1.00                |                          |                      |

MVI:微血管侵犯;HBV:乙型肝炎病毒;AFP:甲胎蛋白

表 2 训练集与验证集 CEUS 检查结果比较

| 组别           | 增强后肿瘤<br>面积增大百<br>分比(%) | LI–RADS 分类(例) |     |     | 强化类型(例) |          | 廓清类型(例) |         | 廓清时期(例)  |          | 廓清程度(例) |    | 开始增强<br>时间(s)  | 达峰时间<br>(s)    | 等增强时间<br>(s)    | 廓清时间<br>(s)      |
|--------------|-------------------------|---------------|-----|-----|---------|----------|---------|---------|----------|----------|---------|----|----------------|----------------|-----------------|------------------|
|              |                         | 3 类           | 4 类 | 5 类 | 均匀性     | 非均<br>匀性 | 无廓<br>清 | 有廓<br>清 | 早期<br>廓清 | 晚期<br>廓清 | 显著      | 轻度 |                |                |                 |                  |
| 训练集(296)     | 3.6 $\pm$ 2.1           | 6             | 120 | 170 | 206     | 90       | 73      | 223     | 186      | 37       | 165     | 58 | 16.8 $\pm$ 3.7 | 23.8 $\pm$ 5.7 | 40.8 $\pm$ 17.2 | 101.5 $\pm$ 63.0 |
| 验证集(127)     | 3.8 $\pm$ 2.1           | 3             | 45  | 79  | 78      | 49       | 33      | 94      | 79       | 15       | 73      | 21 | 16.6 $\pm$ 3.5 | 23.4 $\pm$ 5.1 | 40.3 $\pm$ 11.5 | 101.8 $\pm$ 64.5 |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.28                    | 3.47          |     |     | 1.10    |          | 0.53    |         | 0.05     |          | 0.04    |    | 0.06           | 0.05           | 1.72            | 0.57             |
| $P$ 值        | 0.24                    | 0.64          |     |     | 0.11    |          | 0.81    |         | 0.75     |          | 0.82    |    | 0.47           | 0.56           | 0.37            | 0.92             |



表3 训练集中MVI阳性组与MVI阴性组临床资料比较

| 组别                  | 男/女<br>(例) | 年龄<br>(岁) | HBV(例) |     | 家族史(例) |    | 谷丙转氨酶<br>(U/L) | 谷草转氨酶<br>(U/L) | 血小板计数<br>(10 <sup>9</sup> /L) |
|---------------------|------------|-----------|--------|-----|--------|----|----------------|----------------|-------------------------------|
|                     |            |           | 无      | 有   | 无      | 有  |                |                |                               |
| MVI阴性组(173)         | 140/33     | 56.2±11.6 | 24     | 149 | 154    | 19 | 33.8±21.1      | 31.3±15.0      | 156.1±72.7                    |
| MVI阳性组(123)         | 111/12     | 55.9±11.1 | 23     | 100 | 111    | 12 | 39.5±38.6      | 40.3±47.3      | 150.5±70.1                    |
| χ <sup>2</sup> /t 值 | 4.84       | 0.22      | 1.25   |     | 0.16   |    | 1.63           | 2.04           | 0.66                          |
| P 值                 | 0.03       | 0.56      | 0.26   |     | 0.85   |    | 0.31           | 0.65           | 0.51                          |

| 组别                  | 白蛋白<br>(g/L) | 总胆红素<br>(μmol/L) | 肌酐<br>(μmol/L) | 凝血酶原<br>时间(s) | 凝血酶原活<br>动度(%) | 国际标<br>准化比值 | AFP(例)   |               |           |
|---------------------|--------------|------------------|----------------|---------------|----------------|-------------|----------|---------------|-----------|
|                     |              |                  |                |               |                |             | <20 μg/L | 20 ~ 200 μg/L | >200 μg/L |
| MVI阴性组(173)         | 39.3±5.0     | 16.4±7.9         | 73.9±19.3      | 13.6±1.3      | 95.3±16.5      | 1.1±0.1     | 104      | 29            | 40        |
| MVI阳性组(123)         | 39.3±4.4     | 17.6±9.5         | 73.9±15.7      | 13.7±1.4      | 94.3±16.5      | 1.1±0.1     | 55       | 26            | 42        |
| χ <sup>2</sup> /t 值 | 0.17         | 1.25             | 0.7            | 0.21          | 0.22           | 0.66        | 7.07     |               |           |
| P 值                 | 0.85         | 0.48             | 0.47           | 0.91          | 0.89           | 0.77        | 0.03     |               |           |

MVI:微血管侵犯;HBV:乙型肝炎病毒;AFP:甲胎蛋白

表4 训练集中MVI阳性组与MVI阴性组CEUS检查结果比较

| 组别                  | 增强后肿瘤<br>面积增大百<br>分比(%) | LI-RADS分类(例) |    |    | 强化类型(例) |          | 廓清类型(例) |         | 廓清时期(例)  |          | 廓清程度(例) |    | 开始增强<br>时间(s) | 达峰时间<br>(s) | 等增强时间<br>(s) | 廓清时间<br>(s) |
|---------------------|-------------------------|--------------|----|----|---------|----------|---------|---------|----------|----------|---------|----|---------------|-------------|--------------|-------------|
|                     |                         | 3类           | 4类 | 5类 | 均匀性     | 非均<br>匀性 | 无廓<br>清 | 有廓<br>清 | 早期<br>廓清 | 晚期<br>廓清 | 显著      | 轻度 |               |             |              |             |
| MVI阴性组(173)         | 3.1±1.8                 | 6            | 68 | 99 | 121     | 55       | 42      | 132     | 94       | 38       | 104     | 28 | 16.8±3.7      | 23.7±5.5    | 40.5±13.7    | 104.7±59.3  |
| MVI阳性组(123)         | 8.6±3.4                 | 1            | 39 | 83 | 85      | 33       | 31      | 91      | 74       | 17       | 71      | 20 | 16.6±3.5      | 23.8±5.7    | 38.8±11.7    | 100.0±68.3  |
| χ <sup>2</sup> /t 值 | 4.66                    | 8.25         |    |    | 0.06    |          | 0.30    |         | 0.06     |          | 0.59    |    | 0.46          | 0.19        | 1.15         | 0.62        |
| P 值                 | <0.001                  | 0.01         |    |    | 0.80    |          | 0.79    |         | 0.83     |          | 0.75    |    | 0.85          | 0.99        | 0.52         | 0.20        |

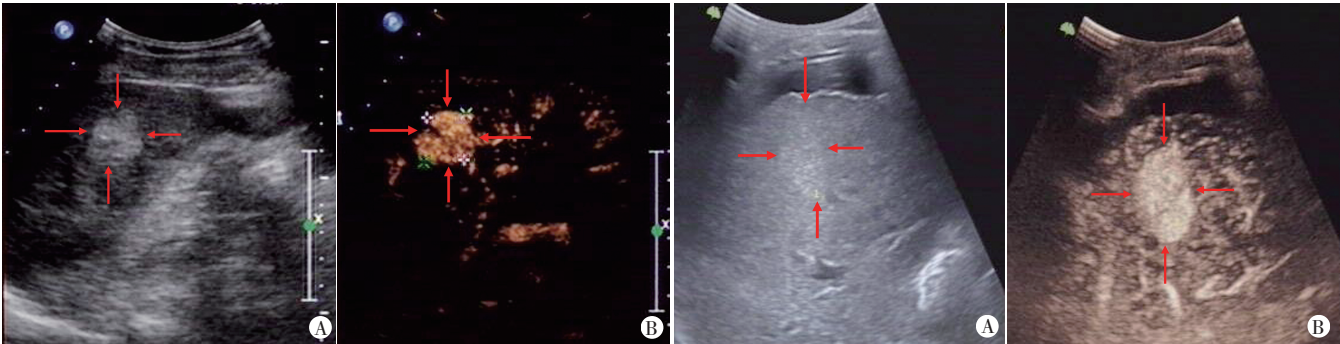


图2 MVI阴性组(男,55岁)二维超声及CEUS图  
A:造影前二维超声图,肿瘤长径、宽径分别为2.2 cm、1.8 cm,面积为3.96 cm<sup>2</sup>;B:造影后动脉期肿瘤最大径切面CEUS图,肿瘤长径、宽径分别为2.2 cm、1.8 cm,面积为3.96 cm<sup>2</sup>。增强后面积未见增大,病理证实MVI阴性。箭头示肿瘤

图3 MVI阳性组(男,48岁)二维超声及CEUS图  
A:造影前二维超声图,肿瘤长径、宽径分别为2.3 cm、1.3 cm,面积为2.99 cm<sup>2</sup>;B:造影后动脉期肿瘤最大径切面CEUS图,肿瘤长径、宽径分别为2.5 cm、1.4 cm,面积为3.50 cm<sup>2</sup>。增强后面积增大大约16.6%,病理证实MVI阳性。箭头示肿瘤

图2 MVI阴性组(男,55岁)二维超声及CEUS图

表5 多因素Logistic回归分析筛选预测小肝癌患者发生MVI的独立影响因素

| 变量           | 回归系数  | 标准误  | Waldχ <sup>2</sup> 值 | P值     | OR值(95%CI)        |
|--------------|-------|------|----------------------|--------|-------------------|
| 常数项          | -1.89 | 1.19 | 2.52                 | 0.150  | -                 |
| LI-RADS分类    | 0.52  | 0.12 | 1.36                 | 0.003  | 1.67(1.12 ~ 3.85) |
| AFP          | 0.38  | 0.15 | 2.40                 | 0.001  | 1.59(1.03 ~ 3.16) |
| 增强后肿瘤面积增大百分比 | 0.25  | 0.06 | 14.30                | <0.001 | 1.29(1.13 ~ 1.48) |
| 性别           | -0.66 | 0.37 | 3.79                 | 0.092  | 0.51(0.23 ~ 1.12) |

95%CI:95%可信区间

200 μg/L=2。将增强后肿瘤面积增大百分比作为连续变量直接使用其实际测值。基于单独临床资料、CEUS

参数及二者联合分别构建预测小肝癌患者发生MVI的临床模型、超声模型及联合模型,回归方程分别为:Logit(P)=-0.96+0.35×AFP;Logit(P)=-2.78+0.32×LI-RADS分类+0.26×增强后肿瘤面积增大百分比;Logit(P)=-1.89+0.52×LI-RADS分类+0.38×AFP+0.25×增强后肿瘤面积增大百分比。绘制的列线图见图4。

四、模型效能分析及验证

1.ROC曲线分析显示,临床模型、超声模型、联合模型预测训练集患者发生MVI的AUC分别为0.624[95%可信区间(CI):0.559 ~ 0.688]、0.669(95%CI:

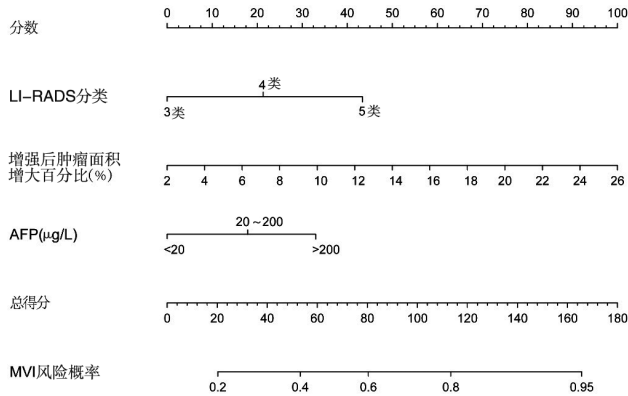


图 4 联合模型预测小肝癌患者发生 MVI 的列线图

0.607 ~ 0.732)、0.851(95%CI:0.742 ~ 0.901), 预测验证集患者发生 MVI 的 AUC 分别为 0.663(95%CI:0.568 ~ 0.758)、0.611(95%CI:0.508 ~ 0.714)、0.838(95%CI:0.762 ~ 0.895), 以联合模型的 AUC 最高, 与其他模型比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见图 5。

2. 校准曲线分析显示, 联合模型的校准曲线沿理想曲线分布, 而其余模型则偏离理想曲线。见图 6。临床模型、超声模型、联合模型在训练集的 Hosmer-Lemeshow 值和 Brier 评分分别为 0.101、0.252、0.631 和 0.351、0.326、0.201, 在验证集的 Hosmer-Lemeshow 值和 Brier 评分分别为 0.124、0.238、0.597 和 0.418、0.385、0.227, 以联合模型的 Hosmer-Lemeshow 值最高, Brier

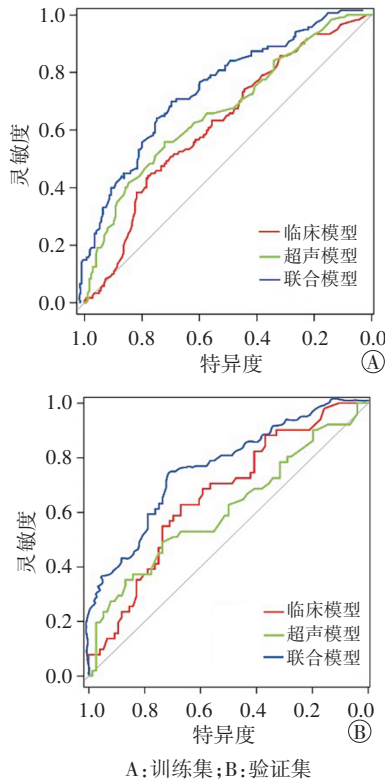


图 5 各模型预测训练集和验证集患者发生 MVI 的 ROC 曲线图

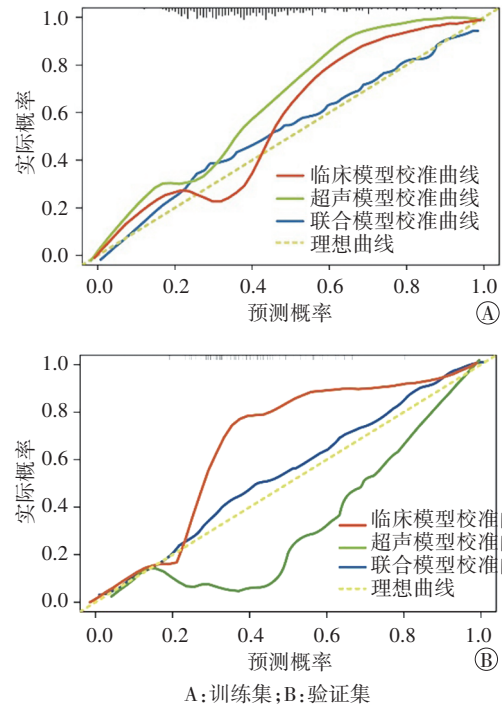


图 6 各模型预测训练集和验证集患者发生 MVI 的校准曲线图

评分最低, 提示该模型校准度最好。

3. 临床决策曲线分析显示, 当概率阈值为 0.1 ~ 0.6 时, 联合模型可获得更大的临床净收益。见图 7。

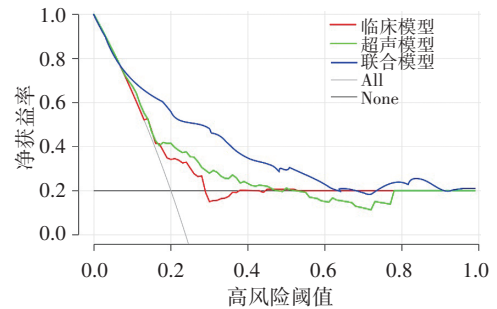


图 7 各模型预测训练集和验证集患者发生 MVI 的临床决策曲线图

## 讨 论

HCC 的预后在很大程度上取决于是否发生 MVI。准确预测 MVI 对个性化治疗方案的制定至关重要。目前 MVI 的检测手段包括术后病理检查和术前影像学评估。虽然病理检查是其诊断的金标准, 但仅限于术后。影像学方法如增强 CT 和 MRI 在诊断 MVI 方面具有一定的准确性, 但对比剂的使用存在风险且检查成本较高, 在部分患者中应用受限。而 CEUS 具有无辐射、操作便捷、费用低、可实时动态观察肿瘤血流情况等优势, 已广泛用于临床。本研究基于 CEUS 和临床资料构建预测小肝癌患者发生 MVI 的联合模型并探讨其临床价值, 旨在提供更准确的术前评估, 从而

辅助临床制定个性化治疗方案。

基于肿瘤 CEUS 图像特征制定的 CEUS LI-RADS 指南和基于增强 MRI 图像特征制定的 CEMRI LI-RADS 指南将评估肿瘤从主观转变为客观,具有重要的临床价值。研究<sup>[12]</sup>表明 CEUS LI-RADS 指南在预测肿瘤分化等级方面具有重要意义,肿瘤的恶性程度随着 LI-RADS 分类的增高而增加,同时其还对 MVI 具有提示作用,即 LI-RADS 分类越高, MVI 的发生率越高,尤其当肿瘤为 LI-M 类时更容易发生 MVI<sup>[13]</sup>。虽然本研究纳入病例时即排除了 LI-M 类肿瘤,但本研究得到相同结果, MVI 阳性组 LI-RADS 分类显著高于 MVI 阴性组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析进一步证实, LI-RADS 分类为预测小肝癌患者发生 MVI 的独立影响因素( $OR=1.67, P=0.003$ ),提示 LI-RADS 分类越高, MVI 的发生风险越大。分析其机制可能与肿瘤的血管生成和侵袭特性有关。LI-RADS 分类越高,通常意味着肿瘤的生物行为更具侵袭性,微血管结构更容易被肿瘤细胞侵入,从而导致 MVI 的发生。较高的 LI-RADS 分类反映了肿瘤更明显的影像学特征,如不均匀的造影增强、明显的廓清时间缩短等,这些特征与肿瘤内部微血管生成、血管结构异常及浸润能力增强密切相关<sup>[14-15]</sup>。

AFP 作为 HCC 的传统生物标志物,在肿瘤发生的初步阶段即可有异常表现,具有极高的敏感性,对于诊断肿瘤及监测治疗反应均有重要的意义,当治疗有效时, AFP 常显著下降<sup>[16]</sup>。同时 AFP 还与 MVI 的发生相关,研究<sup>[17]</sup>表明当 AFP $>20\text{ }\mu\text{g/L}$  时, MVI 的发生风险将提高 2.7 倍。本研究将 AFP 水平分为 $<20\text{ }\mu\text{g/L}$ 、 $20\sim 200\text{ }\mu\text{g/L}$ 、 $>200\text{ }\mu\text{g/L}$  3 个等级进行统计分析,结果显示 AFP 水平每提高一个等级, MVI 发生的风险增加 1.59 倍,提示 AFP 水平升高与 MVI 呈显著正相关,即 AFP 水平越高,患者发生 MVI 的风险越大。与 Herrero 等<sup>[18]</sup>研究结论一致。本研究通过构建的临床模型进一步验证了 AFP 预测小肝癌患者发生 MVI 具有较好的诊断效能,提示 AFP 水平升高对于预测 MVI 有一定的临床价值。但 AFP 的灵敏度和特异度受肝功能状态和肝炎活动度的影响,单独依据 AFP 水平诊断可能存在局限性,而联合其他影像学指标可以提高预测 MVI 的准确性。

注入造影剂后增强状态下肿瘤面积可能与常规状态下肿瘤面积存在差异,研究<sup>[14]</sup>发现进行普美显增强 MRI 检查时可在肝胆期观察到肿瘤周边的偏低信号,其面积越大则肿瘤向外侵犯生长的可能性越大。

Jiang 等<sup>[19]</sup>研究显示,肝胆期出现低信号晕圈是预测 MVI 的独立危险因素,这可能与肿瘤向周边组织侵犯,导致周边实质的 Kuffer 细胞被肿瘤细胞取代有关,且这一侵犯过程通常由肿瘤细胞进入周边微血管为起始。相较于普美显增强 MRI 检查耗时长和价格昂贵的特点, CEUS 的优势得以体现,研究<sup>[20]</sup>表明 CEUS 增强状态下肿瘤面积较常规状态下增大常提示 MVI 的发生。本研究也得到类似结果,训练集中 MVI 阳性组增强后肿瘤面积增大百分比比较 MVI 阴性组增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ );且多因素 Logistic 回归分析显示其为预测小肝癌患者发生 MVI 的独立影响因素( $OR=1.29, P<0.001$ )。类似结论也在增强 CT 的相关研究<sup>[21]</sup>中得以证实。但与其他研究相比,本研究主要聚焦于小肝癌,关注其 CEUS 表现对制定个性化治疗方案将有重要意义。

本研究联合 CEUS 和临床资料,成功构建预测小肝癌患者发生 MVI 的联合模型,并通过与基于单独临床资料及 CEUS 参数的模型进行比较,证实了联合模型在预测小肝癌患者发生 MVI 中的诊断效能。在训练集和验证集中,联合模型的 AUC 分别为 0.851 (95% CI: 0.742 ~ 0.901) 和 0.838 (95% CI: 0.762 ~ 0.895),且联合模型校准度最好,可获得更大的临床净收益。表明该模型在临床实践中具有较高的预测准确性和实用价值。Dong 等<sup>[22]</sup>研究通过 CT 影像组学构建了预测 MVI 的诊断模型,并得到其 AUC 为 0.80 ~ 0.84,但该模型依赖于昂贵的成像设备和复杂的图像处理算法,而本研究构建的联合模型则基于更常见的 CEUS 和简化的临床资料,具有更好的临床适用性。此外,与 Tu 等<sup>[23]</sup>基于 CEUS 和血清学指标构建的联合模型相比,本研究构建的联合模型进一步验证了 LI-RADS 分类在小肝癌患者中的应用潜力,特别是在资源有限的医疗环境中, CEUS 的实时性和无创性有望成为预测 MVI 的理想工具。

本研究的局限性:①为回顾性研究,可能存在选择偏倚;②样本量相对较小,且所有数据均来自单一中心,所得结果未来需在更大样本量的多中心研究中进行验证;③对其他亚型肝癌的临床适用性仍需进一步研究。

综上所述,本研究基于 CEUS 和临床资料构建的联合模型在预测小肝癌患者发生 MVI 中具有较好的临床价值,有望为临床医师提供一个精准、实用的 MVI 风险预测工具,从而为个体化治疗方案的制定提供参考。



## 参考文献

- [1] Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1598–1606.
- [2] Harimoto N, tsukagoshi M, Seki T, et al. Predictors for early recurrence beyond up-to-7 or distant metastasis after hepatocellular carcinoma resection: proposal for borderline resectable HCC[J]. *Int J Clin Oncol*, 2024, 29(2): 195–204.
- [3] Xia T, Zhao B, Li B, et al. MRI-based radiomics and deep learning in biological characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: opportunities and challenges[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2024, 59(3): 767–783.
- [4] Zhang Y, Yang C, Qian X, et al. Evaluate the microvascular invasion of hepatocellular carcinoma (5 cm) and recurrence free survival with gadoxetate disodium-enhanced MRI-based habitat imaging[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 60(4): 1664–1675.
- [5] Adashek JJ, Arroyo-Martinez Y, Menta AK, et al. Therapeutic implications of epidermal growth factor receptor (EGFR) in the treatment of metastatic gastric/GEJ cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(12): 1312–1325.
- [6] Zhou H, Sun J, Jiang T, et al. A Nomogram based on combining clinical features and contrast enhanced ultrasound LI-RADS improves prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(12): 625–637.
- [7] Krauter C, Reiter U, Reiter C, et al. Impact of the choice of native T<sub>1</sub> in pixelwise myocardial blood flow quantification[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 53(3): 755–765.
- [8] Tu HB, Chen LH, Huang YJ, et al. Novel model combining contrast-enhanced ultrasound with serology predicts hepatocellular carcinoma recurrence after hepatectomy[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(24): 7009–7021.
- [9] Tu H, Feng S, Chen L, et al. Contrast enhanced ultrasound combined with serology predicts hepatocellular carcinoma recurrence: a retrospective observation cohort study[J]. *Front Oncol*, 2023, 13(11): 1154064–1154075.
- [10] Gong X, Li Q, Gu L, et al. Conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound radiomics in breast cancer and molecular subtype diagnosis[J]. *Front Oncol*, 2023, 13(12): 1158736–1158748.
- [11] Zheng Z, Guan R, Jianxi W, et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a review of its definition, clinical significance, and comprehensive management[J]. *J Oncol*, 2022, 2022(8): 9567041–9567053.
- [12] Wen R, Lin P, Wu Y, et al. Diagnostic value of CEUS LI-RADS and serum tumor markers for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2022, 154(6): 110415–110427.
- [13] Yang J, Jiang H, Xie K, et al. Profiling hepatocellular carcinoma aggressiveness with contrast-enhanced ultrasound and gadoxetate disodium-enhanced MRI: an intra-individual comparative study based on the liver imaging reporting and data system[J]. *Eur J Radiol*, 2022, 154(18): 110397–110411.
- [14] Chong HH, Yang L, Sheng RF, et al. Multi-scale and multi-parametric radiomics of gadoxetate disodium-enhanced MRI predicts microvascular invasion and outcome in patients with solitary hepatocellular carcinoma ≤5 cm[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(7): 4824–4838.
- [15] Singal AK, Kuo YF, Waleed M, et al. High-risk liver transplant recipients with grade 3 acute on chronic liver failure should receive the good quality graft[J]. *Liver Int*, 2022, 42(7): 1629–1637.
- [16] Si T, Shao Q, Jassem W, et al. Optimal candidates and surrogate endpoints for HAIC versus Sorafenib in hepatocellular carcinoma: an updated systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2024, 12(8): 658–672.
- [17] Wang T, Chen X, Huang H, et al. Early prediction of microvascular invasion (MVI) occurrence in hepatocellular carcinoma (HCC) by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and laboratory data[J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 395–406.
- [18] Herrero A, Boivineau L, Cassese G, et al. Progression of AFP SCORE is a preoperative predictive factor of microvascular invasion in selected patients meeting liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma[J]. *Transpl Int*, 2022, 35(6): 36–44.
- [19] Jiang H, Wei H, Yang T, et al. VICT2 trait: prognostic alternative to peritumoral hepatobiliary phase hypointensity in HCC[J]. *Radiology*, 2023, 307(2): 15–25.
- [20] Wang F, Numata K, Funaoka A, et al. Construction of a Nomogram combining CEUS and MRI imaging for preoperative diagnosis of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Radiol Open*, 2024, 13(6): 100587–100597.
- [21] Yue Q, Zhou Z, Zhang X, et al. Contrast-enhanced CT findings-based model to predict MVI in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 544–560.
- [22] Dong X, Yang J, Zhang B, et al. Deep learning radiomics model of dynamic contrast-enhanced MRI for evaluating vessels encapsulating tumor clusters and prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2024, 59(1): 108–119.
- [23] Tu H, Feng S, Chen L, et al. Revolutionising hepatocellular carcinoma surveillance: harnessing contrast-enhanced ultrasound and serological indicators for postoperative early recurrence prediction[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 11(21): 1265–1278.

(收稿日期: 2024-02-26)