

肝细胞癌TACE术后早期疗效预测价值的研究进展

刘志祥, 尹桂秀*

青海大学附属医院影像中心, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月16日; 录用日期: 2022年11月10日; 发布日期: 2022年11月18日

摘要

现如今, 经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)已经成为中晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)主要的治疗方式, 但是术后的复发率依然较高, TACE术前肿瘤的全面评估以及术后早期的疗效预测显得尤为重要, 随着医学影像学技术、人工智能以及分子生物学的不断发展, 肝癌患者术后早期疗效评估成为研究热点, 本文就肝癌患者在接受TACE术后对于早期疗效预测价值的研究进展进行综述。

关键词

磁共振成像, 钆塞酸二钠, 经动脉化疗栓塞术

Research Progress on the Predictive Value of Early Curative Effect after TACE for Hepatocellular Carcinoma

Zhixiang Liu, Guixiu Yin*

Imaging Center, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 16th, 2022; accepted: Nov. 10th, 2022; published: Nov. 18th, 2022

Abstract

Nowadays, transarterial chemoembolization (TACE) has become the main treatment for middle-

*通讯作者。

advanced hepatocellular carcinoma (HCC), but the recurrence rate is still high. Comprehensive evaluation of tumor before TACE and early prediction of efficacy after TACE are particularly important. With the continuous development of medical imaging technology, artificial intelligence and molecular biology, the evaluation of early efficacy after hepatocellular carcinoma surgery has become a research hotspot. This article reviews the research progress on the predictive value of early efficacy in patients with HCC after TACE.

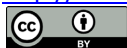
Keywords

Magnetic Resonance Imaging, Gd-EOB-DTPA, Transarterial Chemoembolization

Copyright © 2022 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

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球男性癌症相关死亡的第二大原因,也是全球女性癌症相关死亡的第六大原因[1]。在我国,引起 HCC 最主要的病因是乙型肝炎病毒感染。HCC 早期发病隐匿,当患者出现明显症状时, HCC 患者往往已进入中晚期。

目前,早期肝癌的主要治疗方法是手术切除、肝移植和微波消融术(radiofrequency ablation, RFA)。除少部分患者接受早期诊断并及时手术切除或肝移植外, HCC 的总体预后仍然很差[2]。经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)在 2018 年被推荐为 HCC 的一线治疗方案,并且是无法进行手术切除的肝癌患者的首选治疗方案[3]。TACE 能选择性阻断 HCC 的供血动脉诱发肿瘤组织缺血坏死,同时经导管注入碘化油及化疗药物进行栓塞,从而抑制肿瘤细胞生长和经血管转移,能够显著缩小肿瘤体积,并且改善肝脏功能[4]。TACE 能够使药物充分浸润 HCC 病灶,副反应少、疗效高, TACE 较外科手术切除还具备微创、病人恢复快的显著优势,因此 TACE 目前广泛应用于 HCC 临床治疗[5]。但 HCC 由于血供丰富及侧支循环容易形成等因素导致 TACE 术后复发率较高,因此拟行 TACE 治疗的患者在术前应全面评估肿瘤的状态及肝脏功能,并且在 TACE 术后进行定期随访,明确诊断 TACE 术后 HCC 病灶的存活及复发情况,并及时采取治疗方案延长患者的生存期。

现如今,肝癌的分期主要按照巴塞罗那标准[6],此标准以病人的影像学为主要指标,而患者的术前临床生化和分子生物学指标并未包括在内,因此无法全面评估肿瘤状态和治疗后的疗效[7]。近年来,许多文献报道不同影像学方法、生化及分子生物学指标对 HCC 患者行 TACE 术后早期疗效有一定的预测作用。本文从以下三个方面综述其在预测原发性肝癌患者 TACE 术后预后中的研究进展,以期为临床治疗提供更多有用的信息。

2. 影像学指标

与大多数实体肿瘤不同, HCC 可以通过非组织学证据进行诊断[8],也正因为如此, HCC 更依赖于影像学。近年来,超声(ultrasound, US)、电子计算机断层扫描(computer tomography, CT)、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射计算机断层显像(polyethylene terephthalate, PET)及数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)等技术的不断发展改进了 HCC 的诊断和评估方法,因此,影像学指标广泛用于评估术前肿瘤的状态以及预测术后的疗效。

2.1. 超声

超声操作简单, 价格低廉, 并且无辐射, 常用于筛查和随访肝脏肿瘤, 随着超声波新技术的持续开发和应用, 超声已集诊断、治疗于一体, 比如超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)、超声剪切波弹性成像(supersonic shear wave elastography, SWE)、超声引导下经皮微波消融(transcatheter arterial chemoembolization-microwave ablation, TACE-MWA)等, 目前, CEUS 主要用于预测肝癌患者接受 TACE 治疗预后。何慧洲[9]等学者利用 SWE 评价 VX2 肝癌模型兔 TACE 后瘤周纤维化程度, 并再次验证 SWE 可用于评估肝纤维化程度的适用性[10]。姜婷婷[11]等学者通过比较 TACE-MWA 与单独 TACE 在 HCC 根治性切除后复发性肝癌(recurrent hepatocellular carcinoma, RHCC)中的疗效, 发现对于 HCC 复发时间(TTR) > 1 年的 RHCC 患者, TACE-MWA 治疗效果较 TACE 更优, 同时也证明当肿瘤分化程度低、微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)阳性、复发病灶直径 > 3 cm 时, 影响 RHCC 患者远期疗效, 这次研究也体现了超声在介入治疗方面的潜在优势。

TACE 术后非肿瘤肝实质需要 3~4 周才能通过 Kupffer 细胞吞噬作用消除碘油, 导致增强 CT (Contrast-enhanced Computed Tomography, CECT)高估 TACE 治疗后肿瘤的控制效果[12] [13]。为了克服这一局限性, 已有学者将 CEUS 作为 TACE 术后的早期随访成像工具进行了研究, 并取得了优异的结果。Takizawa [14]等人报道, 1 天后进行 CEUS 的残留 HCC 病变的检出率明显高于 1 个月后进行 CECT 的检出率; 同样, Watanabe [15]等研究显示, TACE 后 1~2 天 CEUS 并不逊于 TACE 后 4 周的 CECT。Cao 等[16]证明动态 3D-CEUS 可以用作评估晚期 HCC 患者对 TACE 的早期治疗反应的潜在成像方法。超声造影操作简单, 方便易行, 并且较少受到碘油滞留的影响[17], 是 TACE 术后疗效评估的重要方法。

2.2. CT

由于 CT 扫描时间短, 价格较 MRI 便宜, 现已广泛应用于肝脏肿瘤的诊断、术前评估及术后随访。然而传统的影像学征象有一定的主观性及经验依赖性, 而纹理分析被誉为“虚拟活检”技术, 可计算出图像中像素的强度及相互联系并进行量化, 从而读取肉眼难以辨别的细微差异, 其在肝脏肿瘤性病变与弥漫性病变的研究中已展现出可靠的效果[18] [19]。研究发现, 肿瘤的恶性程度是影响 HCC 预后的重要因素之一[20], 岑永义[21]等学者采用 MaZda 软件提取了 99 例患者(供纳入 106 个病灶, 所有病灶病理诊断均为 HCC)的术前 CT 增强扫描动脉期原始图像的纹理特征, 并且筛选出了最有意义的 10 个纹理特征, 研究结果表明基于 CT 增强扫描动脉期的纹理分析对初步预测 HCC 的病理分化程度有一定的价值, 此外, 张月[22]等学者也取得了相似的研究结果。CT 纹理分析用于 HCC 的病理分化外, 还可有效预测患者术后肿瘤的完全反应, 但术前 CT 纹理分析预测患者术后生存情况还需进一步探索[23]。

在其它方面, CT 应用价值仍然较大, 郑小敏[24]等学者通过定量 CT (Quality Computed Tomography, QCT)分析了行 TACE 治疗的 40 例中晚期 HCC 患者。经多因素分析显示 QCT 参数的变化率包括 ΔMA 、 ΔVFA 以及门静脉癌栓是 HCC 患者 TACE 治疗预后的独立影响因素($P < 0.05$), 对 HCC 患者 TACE 治疗预后的评估具有参考价值, 也证明 QCT 身体组分分析可以用来评估 HCC 患者的预后。王砚亮[25]等学者通过观察病灶内碘油摄取形态和基准 CT 值预测原发性肝癌 TACE 术治疗后肿瘤的早期复发, 并取得一定的研究成果, Watanabe [26]等同样建议 TACE 的栓塞区应该覆盖整个晕状强化区。碘油沉积情况取决于肿瘤供血动脉, 由于肿瘤供血动脉越多, 导致更多的碘油沉积, 因此可以增加肿瘤复发与转移的风险, 但是仅凭肿瘤的血供及碘油沉积情况对肿瘤进行全面评估仍然是片面的。

2.3. MRI

MRI 具有软组织分辨率高、无辐射损伤、可多方位、多序列成像对肿瘤的诊断、术前及预后评估等

优点, 且不受 TACE 术后碘油沉积伪影的干扰[27]。常规磁共振成像通过静脉注射造影剂获取肝脏动脉期、门脉期及静脉期的图像, 依据强化情况诊断 HCC, 并可以在术后判断 TACE 术后病灶血供情况、有无 HCC 存活或复发。

钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA, 商品名普美显), 它是一种肝脏和胆汁特异性 MRI 造影剂, 除了传统 MRI 造影剂的动态增强特性外, Gd-EOB-DTPA 还具有独特的生物学特性[28], 一半造影剂被正常肝细胞吸收后通过肝膜胆道上的多药耐药相关蛋白 2 (multidrug resistance associated protein 2, MRP2)将其排泄到胆道中的时期称为肝胆期(hepatobiliary phase, HBP) [29] [30], 这是 Gd-EOB-DTPA 特有的期相, 能显著地提高肝实质与病灶的对比度, 进一步提升病变的检测能力。剩余的造影剂则可以通过肾脏排出。这种双重清除途径确保了更高的安全性[31]。

目前, Gd-EOB-DTPA 已广泛应用于临床。在肝癌术后复发及预测方面, 许多学者利用多功能序列及影像组学取得丰富的研究结果。Zhao [32]等学者分析了 68 例肝细胞癌患者, 创新性引入了肝脏造影剂增强比(lesion-to-liver contrast enhancement ratio, LLCER), 采用多元逻辑回归分析肝细胞癌后早期复发(early recurrence, ER)的预测因素, 结果表明 LLCER 可预测肝细胞癌的病理分级($P = 0.023$)并且是 HCC 切除后 ER 的独立预测因子。Chu [33]等学者利用三维卷积神经网络(three-dimensional convolution neural network, 3D CNN), 同时预测 MVI 和包裹肿瘤簇的血管(vessels that enclose the tumor cluster, VETC), 结果显示基于 3D CNN 的多任务学习深度学习框架可以同时预测 MVI 和 VETC, 在评估 VETC 状态的同时可以提高 MVI 预测的性能。这种联合预测可以对肝癌患者的预后进行分层, 并在根治性切除前进行个体化预测。谢彩琴[34]发现 Gd-EOB-DTPA MRI 纹理分析能够有效预测肝细胞癌 TACE 术后早期疗效, 提示 MRI 纹理特征可以作为预测肝细胞癌 TACE 术后早期疗效的影像标志物, 并为临床术前评估提供重要依据。Gd-EOB-DTPA 用于评价 TACE 疗效的研究并不是很多, 这可能与肿瘤的分期有关, 早期肿瘤主要采用根治性切除术, 而 TACE 主要用于中晚期肿瘤及部分不愿做根治性切除术的病人, 而中晚期肿瘤由于微血管浸润, 血供丰富, 癌栓形成等原因容易在术后早期转移, 导致其预后并不乐观。

2.4. PET-CT 及 DSA

PET-CT 不仅能通过 ^{18}F -FDG 在体内最大标准摄取值(SUV_{max})测量的半定量分析方法获取组织葡萄糖代谢的生化信息, 而且能依靠 CT 断层图像较完整地反映病灶的形态学信息[35]。由于存活或复发的 HCC 细胞增殖比较迅速, 代谢更为旺盛, 故摄取的 ^{18}F -FDG 更多, 恶性程度越高的肿瘤, 其分化程度越低, ^{18}F -FDG 摄取的也就越多, PET 图像表现为高代谢病灶, 因此可以通过 ^{18}F -FDG 摄取情况判断有无 TACE 术后存活及复发的病灶。张穹[36]等学者研究表明, ^{18}F -FDG-PET/CT 对诊断 TACE 术后存活或复发病灶的诊断效能显著高于 CECT, 可被视为一种 TACE 术后存活或复发病灶监测随访的无创影像学方法。虽然 PET-CT 具有较高的灵敏度、特异度, 但其成本高, 检查费用昂贵, 且具有较强的电离辐射, 使其在临床应用中受限。

DSA 是目前临床公认 TACE 术后发现残留存活肿瘤的“金标准”, DSA 相比 CT 和 MRI 能检出更多的 TACE 术后复发灶, 可以清楚地显示复发灶的肿瘤染色, 血管形态及血管受侵袭情况, 但 DSA 是有创检查, 且存在电离辐射、操作要求高等缺陷, 单纯将 DSA 作为 TACE 术后临床常规随访工具并不太理想[37]。

3. 常用临床生化指标

目前, 临床已广泛应用甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)对 HCC 进行初步筛查。AFP 在胎儿血液含量较高, 但是健康成年人体内水平极低。由于血清 AFP 在低分化的 HCC 患者尚不会升高, 而部分良性肝

病会使 AFP 有不同程度的升高, 比如肝炎、肝硬化等[38], 因此所以单纯以 AFP 作为 HCC 的诊断指标, 仍有较高的漏诊率和误诊率。有诸多学者研究表明[39], 高含量的 AFP 是 HCC TACE 术后复发的独立危险因素, 并且随着肿瘤的增大, AFP 会相应升高, 同样伴随着复发风险的增加, 而 AFP 阴性或者含量较低的患者术后会获得更理想的生存期。晶状体凝集素反应性 AFP (lens lectin reactive AFP, AFP-L3) 是小扁豆凝集素结合型 AFP 易质体, 是公认的新一代肝癌诊断标志物, 当 AFP-L3 在 AFP 中的占比超过 10% 时, 患有肝癌的可能性达到 95% 以上[40]。有诸多研究表明, AFP-L3 可以评估 HCC 患者 TACE 术后预后[41], 在术后 AFP-L3 显著下降的患者将会获得更好的预后。

除了肿瘤标志物之外, 临床上还广泛应用其它血清标志物来预测 HCC 患者 TACE 治疗后预后情况。较常用的是中性粒细胞与淋巴细胞之比(ratio of neutrophils to lymphocytes, NLR), 因为肿瘤的发生与发展伴随着炎症反应, 而炎症反应也促进了肿瘤的生长, 选取最佳炎症指标及其最佳临界值, 有助于更充分地评估患者术前身体状况。Yang [42]等学者将 161 名接受 TACE 联合 RFA 的 HCC 患者纳入了此研究。通过受试者工作特征(receiver-operating characteristic, ROC)曲线分析, 测定了 NLR 与生存结局之间的关系, 2.95 为肝细胞癌预后最佳鉴别的临界值。低 NLR 组(≤ 2.95)组的中位无复发生存期(relapse-free survival, RFS)长于高 NLR 组(> 2.95)组(29 个月对 20 个月, $p = 0.013$)。低 NLR 组的中位总生存期(overall survival, OS)长于高 NLR 组(60 个月对 38 个月, $p = 0.006$), NLR 被证实为 TACE 联合 RFA 后肝细胞癌预后的独立预测生物标志物。Cho EJ [43]等同样证明 NLR 是 HCC 进展的独立危险因素, 高基线 NLR 可能有助于预测 TACE 后肝细胞癌患者的疾病进展和死亡。由于 TACE 很难完全栓塞 HCC 的供血动脉, 会导致无菌性及坏死性炎症的发生, 促进残存的肿瘤细胞继续增殖与转移。因此, 在 TACE 术前评价炎症反应并行必要的抗炎治疗有助于患者得到更好的临床收益。

除此之外, 有许多学者还研究了谷草转氨酶、谷丙转氨酶、白蛋白、异常凝血酶原、胆红素等诸多临床常用指标, 并取得一定的成果, 可以提示肝脏的功能状态, 但对于判断 HCC 预后仍显不足。

4. 分子生物学指标

肝癌是一种侵袭性极高的实体恶性肿瘤, 其发病率、死亡率高、生存率低, 早期诊断困难, 一经确诊, 往往已进入中晚期, 导致预后较差。研究肝癌发生的机制有助于确定更敏感的生物医学指标和新的治疗靶点, 进而提高患者生存率[44]。

核不均一核糖核蛋白(hn RNA)种类繁多, 根据分子量大小命名为 hn RNP A~hn RNP U, 这些蛋白参与 mRNA 转录过程, 并且起不同作用。其可与某些特定蛋白质结合形成 hn RNP 复合物, 是真核生物中转录过程的重要调控因子[45]。国内外学者[46] [47]发现, 肝癌组织中 hn RNP L 的表达显著升高, 可能通过巨噬细胞极化参与肝癌进程, 其升高程度与肿瘤恶性特征相关, 促进肿瘤细胞生长、迁移和体外侵袭, 其高表达与肝癌预后不良相关。除此之外, 谢宇端[48]等学者通过体外实验发现抑制 circ-0003028 表达可通过靶向 miR-498 进而影响 SMG-1/p53 信号通路而抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭, 这有望成为未来靶向治疗的一个新的突破点。刘旭初[49]等学者发现 KRAS 基因突变在肝癌患者中较为常见, 与患者肝硬化、肝内转移、肿瘤数目均显著相关(X^2 值分别为 0.035、3.965、6.593, p 值均 < 0.05), 且 KRAS 基因突变与患者 TACE 术后不良预后密切相关。

5. 应用现状及未来前景

TACE 是治疗中晚期肝癌患者的重要方法, 在肝癌治疗中被广泛应用, 但 TACE 手术并不能使肿瘤完全坏死, 容易在术后复发, 且由于患者的体质不同, 对化疗药物的反应和免疫耐受性表现各异, 导致 TACE 疗效有很大差异, 临床治疗方式上, 许多学者推荐联合治疗, 比如在行 HCC 根治性切除术后, 可

以再进行 TACE 手术, 进一步阻断肿瘤区域的部分血管, 并且注入化疗药物使残余肿瘤细胞坏死, 进而延长患者的生存期。伴随着许多新型靶向化疗药物的应用, TACE 手术也将在 HCC 治疗中担任更重要的角色。

随着影像学的发展, 其不但可以作为一种诊断标准, 而且在疗效评估和随访体系中发挥重要作用。目前, 诸多临床研究采用了 RECIST v1.1 和 mRECIST 标准[50]。有研究显示, 肝胆特异性对比剂 MRI 检查相应的参数与肿瘤免疫微环境(TME)特征有一定的联系[51]。目前, 已经有学者开展影像组学与靶免治疗相关的研究[52], 肝癌患者 TME 的异质性与患者对靶向与免疫疗法的不同响应率之间存在着非常紧密的联系, 通过对肝癌 TME 进行分型, 有助于指导临床治疗, 实现精准医疗。“应用功能影像组学探索中晚期 HCC 靶免联合治疗的优势人群以及随访靶免联合治疗过程中免疫微环境的变化将是未来临床研究的重要补充, 从而不断提高功能影像组学评价体系在靶免治疗 HCC 领域的循证医学证据等级” [44]。

影像与人工智能的结合是当今影像医学的发展潮流, 影像组学技术为 HCC 的无创性评估提供了新思路。相信随着医学人工智能的发展, 影像组学也有望成为预测 HCC 病人治疗靶点和治疗反应的可靠的影像学标志物[53]。

参考文献

- [1] Dimitroulis, D., Damaskos, C., Valsami, S., Davakis, S., Garmpis, N., Spartalis, E., Athanasiou, A., Moris, D., Sakelariou, S., Kykalos, S., Tsourouflis, G., Garmpi, A., Delladetsima, I., Kontzoglou, K. and Kouraklis, G. (2017) From Diagnosis to Treatment of Hepatocellular Carcinoma: An Epidemic Problem for both Developed and Developing World. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 5282-5294. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i29.5282>
- [2] Kanwal, F. and Singal, A.G. (2019) Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*, **157**, 54-64. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.049>
- [3] Kim, J.H., Sinn, D.H., Shin, S.W., Cho, S.K., Kang, W., Gwak, G.Y., Paik, Y.H., Lee, J.H., Koh, K.C., Paik, S.W. and Choi, M.S. (2017) The Role of Scheduled Second TACE in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma with Complete Response to Initial TACE. *Clinical and Molecular Hepatology*, **23**, 42-50. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0058>
- [4] Eggert, T. and Greten, T.F. (2017) Current Standard and Future Perspectives in Non-Surgical Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Digestion*, **96**, 1-4. <https://doi.org/10.1159/000464282>
- [5] Moustafa, A.S., Abdel Aal, A.K., Ertel, N., Saad, N., DuBay, D. and Saddekni, S. (2017) Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Extrahepatic Collateral Blood Supply: Anatomic and Technical Considerations. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, **37**, 963-977. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160122>
- [6] Forner, A., Reig, M.E., de Lope, C.R. and Bruix, J. (2010) Current Strategy for Staging and Treatment: The BCLC Update and Future Prospects. *Seminars in Liver Disease*, **30**, 61-74. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247133>
- [7] 陈磊, 陈诗, 郑传胜. 肝细胞癌经动脉化疗栓塞术后疗效预测的研究进展[J]. 影像诊断与介入放射学, 2019, 28(6): 445-450.
- [8] Ronot, M., Purcell, Y. and Vilgrain, V. (2019) Hepatocellular Carcinoma: Current Imaging Modalities for Diagnosis and Prognosis. *Digestive Diseases and Sciences*, **64**, 934-950. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05547-0>
- [9] 何慧洲, 程芝梅, 张帅, 王黎洲, 李苒, 许敏, 周石. 剪切波弹性成像评价 VX2 肝癌模型兔 TACE 后瘤周纤维化[J]. 中国介入影像与治疗学, 2022, 19(8): 502-507.
- [10] Zheng, J., Guo, H., Zeng, J., Huang, Z., Zheng, B., Ren, J., Xu, E., Li, K. and Zheng, R. (2015) Two-Dimensional Shear-Wave Elastography and Conventional US: The Optimal Evaluation of Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Radiology*, **275**, 290-300. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140828>
- [11] 姜婷婷, 牟培源, 段伟宏, 刘全达, 白媛媛, 雷磊. TACE 联合超声引导经皮微波消融治疗术后复发性肝细胞癌的临床研究[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2022, 43(3): 284-292.
- [12] Brown, D.B., Nikolic, B., Covey, A.M., Nutting, C.W., Saad, W.E., Salem, R., Sofocleous, C.T., Sze, D.Y. and Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee (2012) Quality Improvement Guidelines for Transhepatic Arterial Chemoembolization, Embolization, and Chemotherapeutic Infusion for Hepatic Malignancy. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR*, **23**, 287-294. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.11.029>
- [13] Bargellini, I., Bozzi, E., Campani, D., Carrai, P., De Simone, P., Pollina, L., Cioni, R., Filippini, F. and Bartolozzi, C.

- (2013) Modified RECIST to Assess Tumor Response after Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma: CT-Pathologic Correlation in 178 Liver Explants. *European Journal of Radiology*, **82**, e212-e218. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.12.009>
- [14] Takizawa, K., Numata, K., Morimoto, M., Kondo, M., Nozaki, A., Moriya, S., Ishii, T., Oshima, T., Fukuda, H., Okada, M., Takebayashi, S., Maeda, S. and Tanaka, K. (2013) Use of Contrast-Enhanced Ultrasonography with a Perflubutane-Based Contrast Agent Performed One Day after Transarterial Chemoembolization for the Early Assessment of Residual Viable Hepatocellular Carcinoma. *European Journal of Radiology*, **82**, 1471-1480. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.04.045>
- [15] Watanabe, Y., Ogawa, M., Kumagawa, M., Hirayama, M., Miura, T., Matsumoto, N., Nakagawara, H., Yamamoto, T. and Moriyama, M. (2020) Utility of Contrast-Enhanced Ultrasound for Early Therapeutic Evaluation of Hepatocellular Carcinoma after Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, **39**, 431-440. <https://doi.org/10.1002/jum.15118>
- [16] Cao, J., Dong, Y., Fan, P., Mao, F., Chen, K., Chen, R., Huang, B., Cheng, Y. and Wang, W.P. (2021) Early Evaluation of Treatment Response to Transarterial Chemoembolization in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: The Role of Dynamic Three-Dimensional Contrast-Enhanced Ultrasound. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **78**, 365-377. <https://doi.org/10.3233/CH-201086>
- [17] Salvaggio, G., Campisi, A., Lo Greco, V., Cannella, I., Meloni, M.F. and Caruso, G. (2010) Evaluation of Posttreatment Response of Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Ultrasonography with Second-Generation Ultrasound Contrast Agent and Multidetector CT. *Abdominal Imaging*, **35**, 447-453. <https://doi.org/10.1007/s00261-009-9551-6>
- [18] Zhao, R., Gong, X.J., Ge, Y.Q., Zhao, H., Wang, L.S., Yu, H.Z. and Liu, B. (2021) Use of Texture Analysis on Non-contrast MRI in Classification of Early Stage of Liver Fibrosis. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **2021**, Article ID: 6677821. <https://doi.org/10.1155/2021/6677821>
- [19] 万小婷, 包晗, 黎超, 等. CT 纹理分析与肝癌病理分化程度的相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(7): 1239-1244.
- [20] Wang, L.L., Li, J.F., Lei, J.Q., Guo, S.L., Li, J.K., Xu, Y.S. and Dou, Y. (2021) The Value of the Signal Intensity of Peritumoral Tissue on Gd-EOB-DTPA Dynamic Enhanced MRI in Assessment of Microvascular Invasion and Pathological Grade of Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*, **100**, e25804. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025804>
- [21] 岑永义, 农海洋, 李传, 梁克, 鲍保成, 陆玉敏. 基于 CT 增强扫描动脉期图像的纹理分析在肝细胞癌病理分化程度预测中的价值研究[J]. 临床放射学杂志, 2022, 41(8): 1476-1481. <https://doi.org/10.13437/j.cnki.jcr.2022.08.039>
- [22] 张月, 黄顺根, 蒋震, 盛茂, 郭万亮. 增强 CT 纹理分析预测肝细胞癌病理分级的价值[J]. 影像诊断与介入放射学, 2022, 31(3): 163-168.
- [23] Park, H.J., Kim, J.H., Choi, S.Y., Lee, E.S., Park, S.J., Byun, J.Y. and Choi, B.I. (2017) Prediction of Therapeutic Response of Hepatocellular Carcinoma to Transcatheter Arterial Chemoembolization Based on Pretherapeutic Dynamic CT and Textural Findings. *AJR. American Journal of Roentgenology*, **209**, W211-W220. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17398>
- [24] 郑小敏, 曹锋, 钱立庭, 王传彬, 董江宁. 定量 CT 身体组分分析预测肝细胞癌经导管动脉化疗栓塞术治疗预后的研究[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(4): 371-376.
- [25] 王砚亮, 宋威, 卞益同, 张小彪, 李发中. CT 量化碘油摄取预测原发性肝癌 TACE 术后肿瘤复发的临床价值[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(3): 573-578. <https://doi.org/10.13437/j.cnki.jcr.2020.03.033>
- [26] Watanabe, Y., Ogawa, M., Kaneko, M., Kumagawa, M., Hirayama, M., Matsumoto, N., Nakagawara, H., Yamamoto, T. and Moriyama, M. (2021) Comparison of Local Recurrence in Transcatheter Arterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with or without Accumulation of Iodized Oil beyond Corona Enhancement Area: Short-Term Results. *Radiology and Oncology*, **56**, 69-75. <https://doi.org/10.2478/raon-2021-0047>
- [27] Miyayama, S., Yamashiro, M., Nagai, K., Tohyama, J., Kawamura, K., Yoshida, M. and Sakuragawa, N. (2016) Evaluation of Tumor Recurrence after Superselective Conventional Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Computed Tomography and Gadoxetate Disodium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, **46**, 890-898. <https://doi.org/10.1111/hepr.12632>
- [28] Imai, Y., Katayama, K., Hori, M., Yakushijin, T., Fujimoto, K., Itoh, T., Igura, T., Sakakibara, M., Takamura, M., Tsurusaki, M., Takahashi, H., Nakanishi, K., Usuki, N., Tsuji, K., Ohashi, H., Kim, T., Takehara, T. and Murakami, T. (2017) Prospective Comparison of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI with Dynamic CT for Detecting Recurrence of HCC after Radiofrequency Ablation. *Liver Cancer*, **6**, 349-359. <https://doi.org/10.1159/000481416>
- [29] Palmucci S. (2014) Focal Liver Lesions Detection and Characterization: The Advantages of Gadoteric Acid-Enhanced Liver MRI. *World Journal of Hepatology*, **6**, 477-485. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i7.477>

- [30] Ueno, A., Masugi, Y., Yamazaki, K., Komuta, M., Effendi, K., Tanami, Y., Tsujikawa, H., Tanimoto, A., Okuda, S., Itano, O., Kitagawa, Y., Kuribayashi, S. and Sakamoto, M. (2014) OATP1B3 Expression Is Strongly Associated with Wnt/ β -Catenin Signalling and Represents the Transporter of Gadoxetic Acid in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **61**, 1080-1087. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.008>
- [31] Inchingolo, R., Faletti, R., Grazioli, L., Tricarico, E., Gatti, M., Pecorelli, A. and Ippolito, D. (2018) MR with Gd-EOB-DTPA in Assessment of Liver Nodules in Cirrhotic Patients. *World Journal of Hepatology*, **10**, 462-473. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i7.462>
- [32] Zhao, Q.Y., Liu, S.S. and Fan, M.X. (2022) Prediction of Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Resection Based on Gd-EOB-DTPA Enhanced Magnetic Resonance Imaging: A Preliminary Study. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 792-801. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-224>
- [33] Chu, T., Zhao, C., Zhang, J., Duan, K., Li, M., Zhang, T., Lv, S., Liu, H. and Wei, F. (2022) Application of a Convolutional Neural Network for Multitask Learning to Simultaneously Predict Microvascular Invasion and Vessels That Encapsulate Tumor Clusters in Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **29**, 6774-6783. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12000-6>
- [34] 谢彩琴. Gd-EOB-DTPA MRI 纹理分析在预测肝癌 TACE 术后早期疗效的初步研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [35] Park, S., Kim, T.S., Kang, S.H., Kim, H.B., Park, J.W., et al. (2018) ¹¹C-Acetate and ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Dual Imaging for the Prediction of Response and Prognosis after Transarterial Chemoembolization. *Medicine*, **97**, e12311. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012311>
- [36] 张穹, 刘纯, 陈明, 彭珍珍. 肝细胞癌 TACE 术后病灶存活或复发^{(18)F}-FDG PET/CT 和增强 CT 诊断价值 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(4): 302-309. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2021.04.10>
- [37] Lin, Y.Y., Lee, R.C., Guo, W.Y., Chu, W.F., Wu, F.C. and Gehrlich, S. (2016) Quantitative Real-Time Fluoroscopy Analysis on Measurement of the Hepatic Arterial Flow During Transcatheter Arterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma: Comparison with Quantitative Digital Subtraction Angiography Analysis. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, **39**, 1557-1563. <https://doi.org/10.1007/s00270-016-1421-3>
- [38] Wong, R.J., Ahmed, A. and Gish, R.G. (2015) Elevated Alpha-Fetoprotein: Differential Diagnosis-Hepatocellular Carcinoma and Other Disorders. *Clinics in Liver Disease*, **19**, 309-323. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.01.005>
- [39] Prateepchaiboon, T., Chang, A., Pungpipattrakul, N., Akarapatima, K., Rattanasupar, A., Songjamrat, A., Pakdeejit, S. and Piratvisuth, T. (2022) Factors Affecting Prognosis in Hepatocellular Carcinoma Patients Post-Transarterial Chemoembolization. *Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology*, **41**, 352-361. <https://doi.org/10.1007/s12664-021-01227-y>
- [40] 魏建筑, 谭玉林. 甲胎蛋白异质体 3 在肝细胞癌肝动脉化疗栓塞术疗效评价中的价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(7): 810-813. <https://doi.org/10.13455/j.cnki.cjcor.2016.07.12>
- [41] Huang, C., Sheng, S., Sun, X., Liu, J. and Huang, G. (2014) Lens Culinaris Agglutinin-Reactive α -Fetoprotein Decline after Transcatheter Arterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma Predicts Survival. *International Journal of Clinical Chemistry*, **431**, 232-238. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.02.009>
- [42] Yang, X.G., Huang, Y.C., Wang, C.H., Sun, Y.Y., Huang, Z. and Xu, G.H. (2022) Predictive Value of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Hepatocellular Carcinoma after Transarterial Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation. *Cancer Investigation*, **40**, 494-504. <https://doi.org/10.1080/07357907.2022.2065508>
- [43] Cho, E.J., Yu, S.J., Lee, Y.B., Lee, J.H., Kim, Y.J. and Yoon, J.H. (2022) Prognostic Values of Inflammation-Based Scores and Fibrosis Markers in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, **12**, Article No. 1170. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051170>
- [44] 刘秀峰, 张珏, 姚琳, 杨朝旭. 中晚期肝细胞癌靶向联合免疫治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 992-997.
- [45] 傅煜, 符爽, 张继红. 核不均一核糖核蛋白 L 在肿瘤中作用机制的研究进展[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(9): 845-849.
- [46] 石旭, 葛勇胜, 莢卫东, 王涛, 任超. hnRNP L 在肝癌中的表达及与巨噬细胞极化相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(10): 1601-1606. <https://doi.org/10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.10.021>
- [47] Yau, W.Y., Shih, H.C., Tsai, M.H., Sheu, J.C., Chen, C.H. and Chow, L.P. (2013) Autoantibody Recognition of an N-Terminal Epitope of hnRNP L Marks the Risk for Developing HBV-Related Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Proteomics*, **94**, 346-358. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.10.003>
- [48] 谢宇端, 董国伟, 韩艳, 何生奇. 环状 RNA_0003028 靶向微小 RNA-498 调控生殖器形成抑制基因-1/p53 信号通

- 路对人肝癌细胞系 Huh7 的影响[J]. 解剖学报, 2022, 53(5): 600-606.
<https://doi.org/10.16098/j.issn.0529-1356.2022.05.009>
- [49] 刘旭初, 覃世运, 陈丽君, 陈娟, 尤晓光. KRAS 基因突变对经肝动脉化疗栓塞术治疗的中晚期原发性肝癌患者预后的预测价值[J/OL]. 临床肝胆病杂志, 1-6.
<http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1108.R.20220928.1040.002.html>, 2022-10-04.
- [50] Sun, L., Mu, L., Zhou, J., Tang, W., Zhang, L., Xie, S., Chen, J. and Wang, J. (2022) Imaging Features of Gadoteric Acid-Enhanced MR Imaging for Evaluation of Tumor-Infiltrating CD8 Cells and PD-L1 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, **71**, 25-38. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-02957-w>
- [51] Llovet, J.M. and Lencioni, R. (2020) mRECIST for HCC: Performance and Novel Refinements. *Journal of Hepatology*, **72**, 288-306. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.026>
- [52] Liao, H., Zhang, Z., Chen, J., Liao, M., Xu, L., Wu, Z., Yuan, K., Song, B. and Zeng, Y. (2019) Preoperative Radiomic Approach to Evaluate Tumor-Infiltrating CD8+ T Cells in Hepatocellular Carcinoma Patients Using Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 4537-4547.
<https://doi.org/10.1245/s10434-019-07815-9>
- [53] 张坤, 谢双双, 沈文. MRI 影像组学在肝细胞癌诊疗和预后评估中的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2022, 45(4): 454-458. <https://doi.org/10.19300/j.2022.Z19770>