

·综述·

## 人工智能技术在肝细胞癌诊断、复发及预后预测研究进展

程兆瑞, 王彤

(中山大学附属第八医院急诊科, 广东 深圳, 518033)

**摘要:**随着人工智能(AI)技术在医学领域的迅速发展, AI模型在肝细胞癌(HCC)诊断、预测预后和疗效方面展现了巨大的潜力。AI技术包括计算搜索算法、机器学习(ML)和深度学习(DL)模型。基于组织病理学、放射学图像及相关分子标志物, 利用ML或DL算法提取关键信息, 建立的诊断或预测模型有望作为决策辅助工具应用于临床。然而, AI模型的应用尚存在局限性, 需要进一步的技术支持、大规模临床验证和监管批准。本文总结了人工智能技术在肝细胞癌诊断、复发及预后预测方面研究进展, 特别关注放射组学、组织病理学及分子标志物相关数据。

**关键词:**人工智能; 技术; 肝细胞癌; 影像组学; 组织病理学; 诊断; 预测

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2023)06-0903-07

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0602

### Research Progress in Artificial Intelligence for Diagnosis, Prediction of Recurrence and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma

CHENG Zhao-ru, WANG Tong

(Emergency Department, The Eighth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518033, China)

Correspondence to: WANG Tong; E-mail: tongwang316@163.com

**Abstract:** With the rapid development of artificial intelligence (AI) technology in the field of medicine, AI models show great potential in the diagnosis, prognosis and efficacy prediction of hepatocellular carcinoma (HCC). AI techniques include computational search algorithms, machine learning (ML) and deep learning (DL) models. Based on histopathology, radiomics and related molecular markers, the ML or DL algorithm is used to extract key information and then establish the diagnosis or prediction model, which may serve as a tool to aid in clinical decision-making. Further technical support, large-scale clinical validation and regulatory approvals are still needed due to the limitations on the application of AI models. This review summarizes the advances of AI in HC diagnosis, prediction of recurrence and prognosis, and highlights the radiomics, histopathology and molecular marker data.

**Key words:** artificial intelligence; technology; hepatocellular carcinoma; radiomics; histopathology; diagnosis; prediction

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(6): 903-909]

根据2023年全球癌症患者数据统计, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)目前已成为全球第五大常见恶性肿瘤和第三大癌症相关死亡原因, 其发病率和死亡率呈逐年上升趋势<sup>[1-2]</sup>。近年

来, HCC治疗领域取得了重要进展, 例如使用阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗不可切除的肝癌; 肝移植技术手段在特定病例可以实现肝癌治愈。然而, 由于HCC诊断延迟、疗效有限以及肝源紧

收稿日期: 2023-05-01

基金项目: 国家自然科学基金(81070125, 81270213, 81670306)

作者简介: 程兆瑞, 第一作者, 研究方向: 肝癌的基础研究与临床转化, E-mail: czr168756179@163.com; 王彤, 通信作者, 教授、主任医师, 研究方向: 干细胞与肿瘤临床转化, E-mail: tongwang316@163.com

缺,HCC预后仍然很差,5年生存率仅为15%<sup>[3-4]</sup>。因此,为提高HCC的早期诊断,并预测HCC患者的治疗反应及预后,开发新的技术手段迫在眉睫。

近年来,随着人工智能(artificial intelligence, AI)技术在医疗领域的广泛应用,AI已成为HCC诊断、风险分层及预后评估的有力工具<sup>[5-6]</sup>。AI技术包括计算搜索算法、机器学习(machine learning, ML)和深度学习(deep learning, DL)模型。ML指利用计算机来运行模型重复迭代,以逐步提高特定任务的性能。随着时间推移,ML模型持续输入训练数据,从而不断优化算法相关参数以获得更准确的输出结果。根据事先是否将训练集群进行标记,ML模型被分为有监督算法和无监督算法。DL模型作为ML的一个亚型,基于受人脑神经解剖学启发的神经网络结构(neural networks, NNs)进行构建。作为NNs的组成成分,计算单元按层组织,协助信号从第一层(即输入数据)经过多个中间隐藏层后,传播到最后一层(即输出数据)。输入数据被分为训练集和测试集,其中训练集用于定义和调整计算单元之间的权重,以优化参数;测试集用于评估DL模型识别或预测输出结果的性能<sup>[7]</sup>。目前,愈来愈多的研究将AI模型应用于不同的数据源包括影像组学、转录组学、组织病理学等以优化肝癌的诊断、风险评估及治疗模式。在这篇综述中,我们将概述AI技术在肝癌诊断和预测预后中的研究进展与挑战。

## 1 人工智能技术用于诊断肝细胞癌

### 1.1 影像组学——超声

腹部B型超声因其成本低廉、操作简单等特点已被临床指南纳入为筛查肝癌患者的首选手段<sup>[8]</sup>。然而,超声在检测肝脏局灶性病变存在局限性,包括高度依赖操作者经验、设备质量及患者身体习惯等。B型超声检测肝癌的灵敏度仅为46%~63%<sup>[9]</sup>。为提高超声诊断HCC的灵敏度和特异度,相关研究基于人工智能手段,利用超声图像建立了HCC诊断模型。例如,Schmauch等<sup>[10]</sup>利用有监督的DL算法,收集了367张超声图像作为训练集,建立了准确鉴别肝脏病变良恶性的模型,该模型表现出良好的诊断性能,平均受试者工作特征曲线下面积(AUROC)为0.93。最近,Yang等<sup>[11]</sup>利用来自13个

医院的大型多中心超声成像数据库,开发并外部验证了一个深度卷积神经网络(DCNN)模型。该模型的AUROC值为0.92,其诊断准确率与临床放射科医师(76.0%)和CT造影(84.7%)相当,仅略逊于MRI(87.9%)。类似的AI技术也被应用于改善超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)对肝癌的诊断。例如,Guo等<sup>[12]</sup>基于CEUS所见肝脏病变,开发了一种DL算法,显著地提高了CEUS检测HCC的敏感性和特异性。

### 1.2 影像组学——电子计算机断层扫描或核磁共振成像

在临床实践中,当腹部超声显示不确定肝脏病变时,患者通常被建议进行增强电子计算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)<sup>[8]</sup>。而对于CT或MRI成像显示高度可疑的肝结节,目前的建议包括肝活检或密切影像学随访。然而,这大大增加了肝癌延迟诊断的可能性,从而错过了HCC最佳治疗时机。因此,研究人员正探索利用AI方法来改善CT或MRI对不确定肝脏病变的诊断效率,以实现HCC“早诊断,早治疗”的目的。Mokrane等<sup>[13]</sup>回顾性分析了来自27家机构的178例肝硬化患者,在三相增强CT扫描的相应阶段对肝结节进行分割并提取13 920个定量成像特征,应用DL方法建立HCC诊断模型,其AUROC为0.70,用于区分HCC和非HCC病变。值得注意的是,作者证明了特征不受分割或对比度增强的影响,这大大增加了AI应用的广泛性。最近,Shi等<sup>[14]</sup>探索了三相增强CT方案结合DL模型对比四相增强CT方案在区分HCC和其他肝脏局灶性病变方面的表现。结果表明,DL模型结合三相CT方案对HCC诊断准确率与四相CT方案相似(85.6% vs 83.3%, $P=0.765$ )。人工智能技术与三相CT方案的联合使用,在减少辐射剂量的同时充分保证了诊断准确率,提高了其临床应用价值。到目前为止,鉴于提取MRI特征的技术难度和费用较高,人工智能在HCC MRI成像中的应用较少,大多数已发表的研究都是在相对较小的人群中进行的。最近,Zhen等<sup>[15]</sup>开展了一项大样本研究,收集并提取1 210例肝脏肿瘤患者的增强MRI图像、非增强MRI图像以及临床数据,利用卷积神经网络(convolutional neural networks, CNNs)开发了一个新型DL系统,并利用201个肝脏肿瘤病例进行外部验证。该DL系统在划分肝脏肿瘤(包括HCC)方面表现出色的性能,其诊断敏感性和特异

性与经验丰富的放射科医生相似。重要的是,该模型在结合未增强MRI成像和临床数据时,同样表现可嘉,这表明,随着进一步优化,该模型可能逐渐取代增强MRI,从而避免造影剂相关并发症的发生。

迄今为止,已发表的用于HCC影像组学评估的AI算法都存在一定的局限性,包括相对输入数据集较小,用于外部验证的队列样本量过小,以及缺乏标准化的成像数据等。未来的研究重点应在将基于AI的影像预测工具投入于大规模前瞻性队列中,以验证并优化其预测性能。

### 1.3 组织病理学

尽管非侵入性诊断手段可以协助临床医师在特定条件下诊断肝癌,但对于影像学上不典型的肿块,通常需要对肿瘤样本进行组织病理学检查以排除及鉴别其他恶性肿瘤诊断。然而,精准判断肝脏肿瘤的组织病理学特征对病理学家具有一定挑战性,各观察者之间可能出现明显分歧。为解决这个问题,最近研究已经应用人工智能技术来辅助肝脏肿瘤的病理学诊断。Liao等<sup>[16]</sup>收集H&E染色数字切片,使用CNN来鉴别HCC和邻近正常组织,该模型的AUC值高于0.90。Kiana等<sup>[17]</sup>开发了一种能将图像补丁分类为肝细胞癌或胆管癌的AI工具,该工具在验证集中达到了0.88的精确度。有趣的是,作者观察到该工具和病理学家联合鉴别HCC的性能优于工具或病理学家单独鉴别HCC的性能,这表明AI工具应用于增强而不是取代传统的组织病理学诊断。另外,在AI工具与病理学家联合鉴别状态下,模型的准确性显著影响所有病理学家的诊断决策。预测准确的模型显著提高了病理学家鉴别HCC准确性;而预测不准确的模型则显著降低了其准确性。该发现强调了在设计和测试医疗AI辅助工具时,研究人员必须保持谨慎态度,充分考虑AI辅助工具出现潜在意外导致负面后果的严重性。

目前,AI算法在组织病理学的应用尚存在一定局限性,包括患者数量有限,模型缺乏前瞻性验证、处理及编码组织切片缺乏标准化技术手段。对病理切片的自动化质量控制进行优化可能有助于改善AI算法在该领域的应用前景。

## 2 人工智能技术用于肝细胞癌复发及预后评估

### 2.1 影像组学

为探讨手术切除后HCC复发的风险,Yuan等<sup>[18]</sup>利用AI算法将影像组学与生物学和临床相关特征包括血清甲胎蛋白、白蛋白-胆红素分级及肿瘤边缘状态结合,建立了性能优异的预测复发的评分系统。类似地,通过处理CT或MRI图像,以预测微血管侵犯、细胞角蛋白19的表达或早期肿瘤复发风险的相关研究也陆续报道<sup>[19-21]</sup>。此外,一些研究也调查了人工智能方法预测晚期HCC患者对经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)反应的能力。Abajian等<sup>[22]</sup>利用机器学习算法,提取MRI图像中放射组学特征来训练逻辑回归和随机森林模型,将接受TACE治疗的HCC患者分类为有应答者和无应答者。该模型在预测应答方面的精确度达到了78%,揭示了机器学习算法在预测TACE应答方面的潜力。Zhang等<sup>[23]</sup>纳入了接受TACE+索拉非尼治疗的HCC患者,利用深度学习算法提取CT图像的组学特征并计算获得DL评分。在控制了已知的预后因素后,DL评分被证明与总生存率独立相关。Peng等<sup>[24]</sup>使用CNN算法,通过对562名HCC患者进行训练及138例HCC患者进行外部验证,建立了AUC值至少为0.94的预测模型,用于预测TACE治疗后疾病缓解、稳定或进展。类似地,Oezdemir等<sup>[25]</sup>从超声造影(CEUS)图像中提取了HCC微血管特征来预测对TACE的反应。该预测模型的准确率达到86%,但由于样本量小( $n=36$ )且缺乏外部验证,结果需要进一步评估。

### 2.2 病理组织学

开发稳健的预后评分系统是改善HCC患者风险分层及评估临床试验中新辅助治疗或辅助治疗疗效的关键。最近,为评估HCC患者肝移植(liver transplantation, LT)后复发可能性,韩国的一项大规模多中心研究( $n=563$ )<sup>[26]</sup>开发了一种基于残余神经网络结构的DL算法,收集HCC患者临床学指标包括年龄、肿瘤大小、血清甲胎蛋白和PIVKA-II(维生素K缺失或拮抗剂ii诱导的凝血酶原)水平,从而建立了AI预测模型。该模型在外部验证队列中的一致性指数为0.75,优于目前广泛应用于临床评估LT复发率的米兰标准模型(一致性指数为

0.64)。HCC的形态学特征对患者的预后具有重要影响,因此相关研究已经报道了DL算法的开发有助于提高组织病理学图像对HCC复发/生存的预测能力。Saillard等<sup>[27]</sup>基于HCC病理组织学切片,利用DL算法建立预测模型来预测经手术切除治疗的HCC患者的生存,其准确性高于相关临床、生物学和病理特征评分。值得注意的是,该模型的预测性能在不同染色方案的病理切片中均得到了成功验证,这表明该模型可以更好地推广并应用于不同的临床中心。Lu等<sup>[28]</sup>应用经典ML方法从158例HCC患者中手动提取组织病理学特征,建立模型预测手术切除后HCC复发,预测准确率高达89%。未来将在更大的HCC队列中验证该模型的预测性能。类似地,Yamashita等<sup>[29]</sup>同样证实了基于病理组织学切片,人工智能算法预测HCC肝癌术后复发的能力。该AI风险评估模型是两个训练队列中术后复发的独立危险因素,将患者分为高低风险组,其生存在统计学上具有显著差异。因此,基于深度学习的模型可以提供复发风险评分,从而优化当前风险分层方法,有助于完善接受原发性肝癌手术切除患者的临床管理。另外,Lu和Daigle等<sup>[28]</sup>采用了3个最先进的CNN算法包括VGG 16, Inception V3及ResNet 50,使用TCGA-LIHC队列中的HCC组织病理学切片进行特征提取,采用多变量Cox回归分析筛选与生存显著相关的图像特征,建立预测预后模型。尽管该研究再次强调了组织病理学切片预测预后的可能性,但由于缺乏对其他预后因素的调整,以及缺乏外部验证队列,这些结论的推广受到了限制。

### 2.3 分子生物标志物

在过去的20年里,随着分子生物领域的崛起,从单个细胞到组织器官、从DNA组学、转录组学到蛋白组学,大量复杂的分子相关数据被挖掘探索。整合多组学手段的人工智能算法逐渐成为了研究热点,这种综合算法在预测疾病复发、治疗效果及预后方面展现了良好性能<sup>[30]</sup>。Chaudhary等<sup>[31]</sup>基于多组学数据包括RNA转录组数据、微小RNA数据及DNA甲基化数据,采用监督和非监督DL方法,将HCC分类为两个具有显著生存差异的亚群。该模型在训练集中C-统计量为0.68,在5个外部验证集中的C-统计量为0.67~0.82。另外,该算法被应用于外部HCC队列中( $n=1\ 494$ ),鉴定出了能预测预后的HCC驱动基因<sup>[32]</sup>。基于AI算法建立的预测

模型在指导临床治疗决策方面的效用值得未来进一步探讨。基于影像组学、病理组织学以及分子生物学相关多组学数据,采用人工智能算法评估HCC患者复发风险及预测预后相关的临床研究总结于表1中。

## 3 人工智能技术用于肝细胞癌治疗疗效评估

肝细胞癌的全身治疗已成为目前研究的热点。靶向治疗药物如索拉非尼和乐伐替尼和免疫检查点抑制剂治疗,特别是针对程序性死亡受体1/程序性死亡受体-配体1(PD-1/PD-L1)通路成员的纳武利尤单抗、帕博利珠单抗,已经取得了出色的临床效果<sup>[33-35]</sup>。基于对比增强CT和MRI图像的研究显示放射组学和DL在晚期HCC全身治疗效果方面的重要预测价值。Mulé等<sup>[36]</sup>分析了92例HCC患者接受索拉非尼治疗前的CT纹理特征,发现门脉期肿瘤CT图像上的熵特征是OS的独立预测因子,这在验证队列中也得到了证实。Yuan等<sup>[37]</sup>利用AI技术通过结合增强CT图像和临床危险因素,建立放射组学图,评估了其预测抗PD-1抗体治疗HCC的能力。结果显示,训练组和验证组放射组学图的AUC值分别为0.894和0.883,展现了良好的预测性能。最近,研究人员通过神经网络模型从胃癌HE病理切片中提取特定的分子标志物例如微卫星不稳定性来预测免疫治疗反应<sup>[38]</sup>。两项泛癌研究也表明,神经网络模型能够预测与系统疗法相关的分子改变或特征,从而起到预测疗效的作用<sup>[39-40]</sup>。在一项探讨HCC免疫治疗相关分子标志物研究中,Haber等<sup>[41]</sup>证实,当 $\gamma$ 干扰素及抗原呈递相关基因集表达增加时,HCC对免疫治疗敏感性增加。有趣的是,卷积神经网络(DCNNs)很可能识别免疫细胞及相关基因集表达,从而发挥预测HCC免疫治疗疗效的作用。

## 4 小结与展望

基于影像组学、病理组织学及分子生物标志物相关特征,人工智能已经潜在地改变了HCC的诊治模式,在HCC诊断、预测复发风险及预后方面展现了巨大的潜力。然而,AI技术在临床应用中仍

表1 利用人工智能算法预测HCC复发风险及预后相关研究总结

Table 1 Summary of studies in the prediction of HCC recurrence risk and prognosis using artificial intelligence algorithm

Author, Year	HCC cases	Aim of study	AI algorithm	Validation method	Input data	Study outcome
Ji GW, 2019 <sup>[18]</sup>	Training: 210 Validation: 107 internal 153 external	Prediction of HCC recurrence after resection	RSF/ mRMR	External Validation	CT images and clinical data	C-statistic: 0.73
Abajian A, 2018 <sup>[22]</sup>	36	Prediction of TACE response in HCC patients	Logistic re- gression, random forest	Internal leave-one- out cross validation	MR images and clinical data	Accuracy: 78% Sensitivity: 62.5% Specificity: 82.1%
Oezdemir I, 2020 <sup>[25]</sup>	36	Prediction of TACE response in HCC patients	Distance weighted discrimination method	Internal leave-one- out cross validation	Contrast-enhanced ultra-sound images	Accuracy: 86% Sensitivity: 89% Specificity: 82%
Joon YN, 2020 <sup>[26]</sup>	Training: 349 Validation: 214	Prediction of HCC recurrence after liver trans- plantation	Residual block-based deep neural network	External Validation	Age, sex, tumor size and number, AFP, PIVKA-II, and portal vein invasion	C-statistic: 0.75
Saillard, 2020 <sup>[27]</sup>	Training: 194 Validation: 328	Prediction of survival after HCC resection	CNN	External Validation	Whole-slide digitized histological slides	C-statistic: 0.78
Lu, 2020 <sup>[28]</sup>	421	Prediction of HCC prognosis	Cox regres- sion, CNN	No	Histopathological imag- es	C-statistic: 0.789
Chaudhary K, 2018 <sup>[31]</sup>	360	Prediction of HCC prognosis	SVM	Internal leave-one- out cross validation	RNA-seq, miRNA- seq and methylation data	C-statistic: 0.68

HCC: Hepatic cell carcinoma, RSF: Random survival forest, mRMR: max-Relevance and Min-Redundancy, TACE: Transcatheter arterial chemoembolization, AFP:  $\alpha$ -fetoprotein, PIVKA-II: Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II, CNN: Convolutional neural networks, SVM: Support vector machine.

存在局限性包括缺乏标准化数据的技术手段、缺乏前瞻性大规模外部数据验证等。为了今后在临床实践中全面实施AI技术,研究人员旨在开发强大的数据处理方法以结构化数据收集、共享和存储,设计大型前瞻性临床试验以比较模型与传统工具

的性能,从而提高结果的可推广性和可解释性。如果这些挑战能够被克服,人工智能技术将在不久的将来普及于临床应用中,极大程度地提高临床医生诊疗HCC的精确度和准确度,实现精准医学的目的。

## 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 严成, 陈新国, 金海龙, 等. 基于术前血清学指标 AFP 和 GGT 的标准在预测肝细胞癌患者肝移植术后长期生存中的作用研究 [J]. *器官移植*, 2023, 14(2): 248-256.
- Yan C, Chen XG, Jin HL, et al. Role of the criteria based on preoperative serological indexes of AFP and GGT in predicting long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(2): 248-256.
- [3] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905.
- [4] El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? [J]. *Hepatology*, 2014, 60(5): 1767-1775.
- [5] Singal AG, Mukherjee A, Elmunzer BJ, et al. Machine learning algorithms outperform conventional regression models in predicting development of hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(11): 1723-1730.
- [6] 刘金明, 吴嘉艺, 刘安然, 等. 基于深度学习方法的肝癌伴胆道癌栓患者的术前诊断(英文) [J]. *中国科学技术大学学报*, 2022, 52(12): 50-60; +72.
- Liu JM, Wu JY, Liu AR, et al. Preoperative diagnosis of liver cancer patients with bile duct cancer thrombus based on deep learning method [J]. *J Univ Sci Technol China*, 2022, 52(12): 50-60; +72.
- [7] Calderaro J, Seraphin TP, Luedde T, et al. Artificial intelligence for the prevention and clinical management of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(6): 1348-1361.
- [8] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 358-380.
- [9] European Association For The Study Of The Liver. Corrigendum to 'EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series' [J]. *J Hepatol* 73 (2020) 1170-1218 [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(2): 452.
- [10] Schmauch B, Herent P, Jehanno P, et al. Diagnosis of focal liver lesions from ultrasound using deep learning [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2019, 100(4): 227-233.
- [11] Yang Q, Wei J, Hao X, et al. Improving B-mode ultrasound diagnostic performance for focal liver lesions using deep learning: a multicentre study [J]. *EBioMedicine*, 2020, 56: 102777.
- [12] Guo LH, Wang D, Qian YY, et al. A two-stage multi-view learning framework based computer-aided diagnosis of liver tumors with contrast enhanced ultrasound images [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2018, 69(3): 343-354.
- [13] Mokrane FZ, Lu L, Vavasour A, et al. Radiomics machine-learning signature for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with indeterminate liver nodules [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(1): 558-570.
- [14] Shi W, Kuang S, Cao S, et al. Deep learning assisted differentiation of hepatocellular carcinoma from focal liver lesions: choice of four-phase and three-phase CT imaging protocol [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(9): 2688-2697.
- [15] Zhen SH, Cheng M, Tao YB, et al. Deep learning for accurate diagnosis of liver tumor based on magnetic resonance imaging and clinical data [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 680.
- [16] Liao H, Long Y, Han R, et al. Deep learning-based classification and mutation prediction from histopathological images of hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(2): e102.
- [17] Kiani A, Uyumazturk B, Rajpurkar P, et al. Impact of a deep learning assistant on the histopathologic classification of liver cancer [J]. *NPJ Digit Med*, 2020, 3: 23.
- [18] 袁惊雷, 谢晓桐, 张佩娜, 等. 基于 CT 和 MRI 影像组学的机器学习模型预测肝癌早期复发的研究进展 [J]. *磁共振成像*, 2022, 13(12): 154-158.
- Yuan JL, Xie XT, Zhang PN, Ma LH. Research progress in predicting early recurrence of liver cancer using machine learning models based on CT and MRI imaging omics [J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2022, 13(12): 154-158.
- [19] 刘一萍, 李新平, 陈磊, 等. 基于人工智能的肝细胞癌精准影像学诊断和复发预测 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(3): 521-527.
- Liu YP, Li XP, Chen L, et al. Accurate imaging diagnosis and recurrence prediction of hepatocellular carcinoma based on artificial intelligence [J]. *J Clin Hepatobil Dis*, 2022, 38(3): 521-527.
- [20] Zhang Y, Lv X, Qiu J, et al. Deep learning with 3d convolutional neural network for noninvasive prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 54(1): 134-143.
- [21] Jiang YQ, Cao SE, Cao S, et al. Preoperative identification of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma by XGBoost and deep learning [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(3): 821-833.
- [22] Abajian A, Murali N, Savic LJ, et al. Predicting treatment response to intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma with the use of supervised machine learning—an artificial intelligence concept [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29(6):

- 850–857. e851.
- [23] Zhang L, Xia W, Yan ZP, et al. Deep learning predicts overall survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization plus sorafenib[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 593292.
- [24] Peng J, Kang S, Ning Z, et al. Residual convolutional neural network for predicting response of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma from CT imaging[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(1): 413–424.
- [25] Oezdemir I, Wessner CE, Shaw C, et al. Tumor vascular networks depicted in contrast-enhanced ultrasound images as a predictor for transarterial chemoembolization treatment response[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(9): 2276–2286.
- [26] Nam JY, Lee JH, Bae J, et al. Novel model to predict HCC recurrence after liver transplantation obtained using deep learning: a multicenter study[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 2791.
- [27] Saillard C, Schmauch B, Laifa O, et al. Predicting survival after hepatocellular carcinoma resection using deep learning on histological slides[J]. *Hepatology*, 2020, 72(6): 2000–2013.
- [28] Lu L, Daigle BJ Jr. Prognostic analysis of histopathological images using pre-trained convolutional neural networks: application to hepatocellular carcinoma[J]. *Peer J*, 2020, 8: e8668.
- [29] Yamashita R, Long J, Saleem A, et al. Deep learning predicts postsurgical recurrence of hepatocellular carcinoma from digital histopathologic images[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2047.
- [30] Johannet P, Coudray N, Donnelly DM, et al. Using machine learning algorithms to predict immunotherapy response in patients with advanced melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 131–140.
- [31] Chaudhary K, Poirion OB, Lu L, et al. Deep learning-based multi-omics integration robustly predicts survival in liver cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1248–1259.
- [32] Chaudhary K, Poirion OB, Lu L, et al. Multimodal meta-analysis of 1,494 hepatocellular carcinoma samples reveals significant impact of consensus driver genes on phenotypes[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 463–472.
- [33] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6.
- [34] 李克跃, 魏国微, 黎涛, 等. 肝癌肝移植手术前后靶向及免疫治疗的指征及时机探讨[J]. *器官移植*, 2022, 13(5): 561–568.
- Li KY, Wei GW, Li T, et al. Discussion on the indications and timing of targeted therapy and immunotherapy before and after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Organ Transplant*, 2022, 13(5): 561–568.
- [35] 熊柏柱, 侯昌龙, 吴昱霖, 等. TACE联合卡瑞利珠单抗及酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期肝细胞癌的疗效分析[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2023, 32(4): 284–289.
- Xiong BZ, Hou CL, Wu YL, et al. Efficacy of transarterial chemoembolization combined with camrelizumab plus tyrosine kinase inhibitors for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Diagn Imaging Intervent Radiol*, 2023, 32(4): 284–289.
- [36] Mulé S, Thieffn G, Costentin C, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: pretreatment contrast-enhanced ct texture parameters as predictive biomarkers of survival in patients treated with sorafenib[J]. *Radiology*, 2018, 288(2): 445–455.
- [37] Yuan G, Song Y, Li Q, et al. Development and validation of a contrast-enhanced CT-based radiomics nomogram for prediction of therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in advanced HCC patients[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 613946.
- [38] Kather JN, Pearson AT, Halama N, et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1054–1056.
- [39] Kather JN, Heij LR, Grabsch HI, et al. Pan-cancer image-based detection of clinically actionable genetic alterations[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(8): 789–799.
- [40] Fu Y, Jung AW, Torne RV, et al. Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(8): 800–810.
- [41] Haber PK, Castet F, Torres-Martin M, et al. Molecular markers of response to anti-PD1 therapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(1): 72–88. e18.

(编辑 余菁)