

• 临床研究 •

## 时序影像组学预测肝癌免疫联合治疗疗效

王 添, 许正刚, 吴怀玉, 操舒亚, 季顾惟, 王 科\*

南京医科大学第一附属医院肝胆外科, 江苏省消化系统重大慢病重点实验室, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的: 构建融合多期相增强影像、肿瘤内异质性(imaging, intratumoral heterogeneity, ITH)、时间序列影像组学(time-series radiomics, TSR)与Delta影像组学(delta-radiomics, DR)的预测模型, 评估其在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)免疫联合治疗疗效判定中的价值, 并以该模型为核心建立临床决策支持系统(clinical decision support system, CDSS)。方法: 回顾性收集2021年1月—2024年12月在南京医科大学第一附属医院接受免疫联合治疗的62例HCC患者资料。围绕动脉期、门静脉期与延迟期增强影像提取传统影像组学、ITH、TSR、DR以及临床检验指标密度(clinical test index density, CTId)特征, 经由三阶段筛选确定最优特征集, 并借助多种机器学习算法训练融合预测模型; 在此基础上搭建CDSS以考察其实际应用效能。结果: 融合模型对治疗进展预测的验证集曲线下面积(area under the curve, AUC)达到0.821(95%CI: 0.629~0.987), 显著优于单期相影像组学模型(0.706~0.738)、ITH单一模型(0.752)及传统临床模型(0.685), DeLong检验均具统计学意义( $P < 0.05$ ); 对 $\geq$ Ⅱ级、 $\geq$ Ⅲ级并发症的预测, AUC分别为0.803与0.845。影像组学风险分层在无进展生存期(HR=4.36, 95%CI: 1.94~9.80,  $P < 0.001$ )与总生存期(HR=4.23, 95%CI: 1.78~10.08,  $P=0.001$ )层面均构成独立预后因子; 在Ⅰ~Ⅱ期早期亚组内PFS判别效能保持稳定( $\chi^2=14.60$ ,  $P < 0.001$ ), 总生存期因事件数偏少未达统计学意义( $P=0.341$ )。所搭建CDSS完成单例分层用时 $\leq 60$  s, 与人工分析一致性达100%。结论: 融合多期相与纵向动态特征的影像组学模型能够较为准确地刻画HCC免疫联合治疗的疗效及并发症风险, 依托该模型搭建的CDSS可为个体化临床决策提供可量化的支持工具。

**[关键词]** 肝细胞癌; 增强磁共振成像; 影像组学; 时间序列; 临床决策支持系统**[中图分类号]** R735.7**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2026)07-1046-10

doi: 10.7655/NYDXBNSN260500

## Temporal radiomics predicts response to immuno-combination therapy in hepatocellular carcinoma

WANG Tian, XU Zhenggang, WU Huaiyu, CAO Shuya, JI Guwei, WANG Ke\*

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Provincial Key Laboratory of Chronic Digestive Diseases, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To develop a combined prediction model that integrates multi-phase contrast-enhanced imaging, intratumoral heterogeneity (ITH), time-series radiomics (TSR) and delta-radiomics (DR) features for assessing the therapeutic response of hepatocellular carcinoma (HCC) to immuno-combination therapy, and to build a clinical decision support system (CDSS) upon it. **Methods:** Sixty-two HCC patients who received immuno-combination therapy at the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between January 2021 and December 2024 were retrospectively enrolled. Traditional radiomics, ITH, TSR, DR, and clinical test index density (CTId) features were extracted from arterial, portal-venous and delayed-phase images. A three-stage feature selection pipeline was employed to identify the optimal feature set, and multiple machine-learning classifiers were trained to construct the combined model, based on which a CDSS was subsequently developed and evaluated. **Results:** The combined model yielded a validation AUC of 0.821 (95%CI: 0.629–0.987) for predicting disease progression, significantly outperforming single-phase radiomics models (0.706–0.738), the ITH-only model (0.752) and the clinical model (0.685), with all differences statistically significant via Delong test (all  $P < 0.05$ ). The AUC values for predicting grade  $\geq$ Ⅱ and  $\geq$ Ⅲ complications reached 0.803 and 0.845, respectively. Radiomics-based risk stratification independently predicted both progression-free survival (HR=4.36, 95%CI: 1.94–9.80,  $P < 0.001$ )

**[基金项目]** 江苏省科技厅临床前沿技术(BF2024053)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: 021a23@njmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-5627-2537)

and overall survival (HR=4.23, 95%CI: 1.78-10.08,  $P=0.001$ ). In the early-stage (TNM I-II) subgroup, PFS stratification remained robust ( $\chi^2=14.60$ ,  $P<0.001$ ), whereas the OS difference did not reach statistical significance ( $P=0.341$ ), likely owing to the limited subgroup sample size. The established CDSS completed stratification for a single case within 60 seconds, achieving 100% consistency with manual analysis. **Conclusion:** The combined radiomics model integrating multi-phase and longitudinal dynamics accurately characterises therapeutic response and complication risk in HCC immuno-combination therapy, and the accompanying CDSS offers a quantitative decision-support tool for individualised clinical management.

[Key words] hepatocellular carcinoma; contrast-enhanced MRI; radiomics; time-series; clinical decision support system

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(07): 1046-1054, 1063]

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 长年位居我国消化系统恶性肿瘤死亡谱前列, 相当一部分患者在确诊时已难以接受根治性手术, 整体预后不容乐观<sup>[1-2]</sup>。以程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1 (programmed death-1/programmed death-ligand 1, PD-1/PD-L1) 抑制剂为核心的免疫联合治疗, 近年逐渐成为不可切除 HCC 的一线首选方案, IMbrave150、CARES-310 等关键 III 期研究先后为其生存获益提供了高级别证据<sup>[3-5]</sup>。即便如此, 个体之间的治疗反应依旧表现出明显异质性; 一部分患者出现早期耐药, 另一部分则因严重免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE) 被迫停药。在启动治疗之前就识别真正的获益群体、对高危个体提前做出预警, 已经成为 HCC 精准诊疗中尚未彻底解决的关键瓶颈。

增强影像虽然可以动态呈现肿瘤形态与血供特征, 依赖主观判读的传统方式却难以刻画肿瘤内部在时空维度上的异质演变<sup>[6-7]</sup>。作为一种量化手段, 影像组学能够从医学影像中提取大量肉眼难以识别的高维特征, 已在 HCC 诊断、疗效监测与预后预测等环节中初步展现价值<sup>[6,8]</sup>。但既往工作多局限在单一期相或单一时点, 对多期扫描蕴含的血流动力学信息整合不够充分, 也较少将治疗过程中肿瘤形态与异质性的纵向演变纳入考量<sup>[9-10]</sup>, 而肿瘤内异质性 (intratumoral heterogeneity, ITH)、时间序列影像组学 (time-series radiomics, TSR) 以及 Delta 影像组学 (delta-radiomics, DR) 提供了新的思路<sup>[11-14]</sup>。沿着“多期相—纵向—异质”3 条线索, 本研究尝试把上述要素整合成统一的融合预测模型, 并以临床检验指标密度 (clinical test index density, CTId) 提升模型的临床相关度; 在此基础上开发可与院内系统对接的决策支持工具, 希望为 HCC 免疫联合治疗的个体化管理给出一种无创、量化的参考方案。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

以回顾性方式纳入 2021 年 1 月—2024 年 12 月 在南京医科大学第一附属医院接受免疫联合治疗的 HCC 患者。纳入标准: 经病理或典型影像学表现联合甲胎蛋白 ( $\alpha$ -fetoprotein, AFP) 升高确诊的 HCC, 且无手术切除指征; 以 PD-1/PD-L1 抑制剂为基础用药, 允许同时联合靶向药物和/或肝动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE), 治疗组合贴合真实世界临床常用模式; 肝功能 Child-Pugh A/B 级; 随访期内完成  $\geq 3$  次规范化增强影像复查; 临床、实验室、影像及随访资料齐整可追溯。排除标准: 合并其他系统恶性肿瘤、肝内胆管癌或混合型肝癌, 治疗前存在未纠正的系统性感染或自身免疫性疾病; 影像伪影严重无法用于特征提取; 失访或因非肿瘤因素中断治疗。研究方案经本院伦理委员会审批 (批号: 2024-SR-368), 豁免知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料与影像数据

借助医院信息系统 (hospital information system, HIS) 汇总每例患者的基线人口学资料、乙肝/丙肝感染史、肿瘤负荷、肝功能分级及核心血清学指标, 包括 AFP、异常凝血酶原 (PIVKA-II)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白 (albumin, ALB), 同时记录详细治疗方案。CTId 在综合上述肿瘤标志物与肝酶指标标准化比值的基础上计算得出, 用以反映基线生化状态。增强影像统一在 3.0T 磁共振扫描仪或 256 排螺旋 CT 上完成采集, 按照预设时相获取动脉期 (注射对比剂后 20~25 s)、门静脉期 (50~60 s) 与延迟期 (180 s) 图像; 后续依次完成灰度归一化、体素间距重采样与高斯噪声滤波等预处理, 以尽可能消除设备与参数

带来的变异。

### 1.2.2 影像组学特征提取

2位具有5年以上腹部影像诊断经验的医师在互盲条件下逐层勾画肿瘤感兴趣区(region of interest, ROI),存在分歧处经讨论达成一致,组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)  $\geq 0.85$ 。随后利用PyRadiomics工具包高通量提取形态学、一阶统计、纹理及小波分解4个大类共150维传统影像组学特征<sup>[6]</sup>。在此之上引入K-means生境聚类,将肿瘤实质划分为若干亚区,进一步量化特征差异度、空间分布熵与生态多样性指数等ITH指标<sup>[11-12,14]</sup>。整合基线与各随访节点的标准化特征构建TSR特征矩阵;以末次复查与基线的差值生成DR特征,从而把形态与异质性的纵向演变完整纳入建模视野<sup>[13]</sup>。

### 1.2.3 模型构建与评价

特征筛选采用三阶段流水线:先以单因素Logistic回归初筛( $P < 0.10$ ),再借助十折交叉验证的最小绝对值收敛和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归确定最优惩罚系数,最后通过Pearson相关分析剔除 $|r| \geq 0.7$ 的冗余特征。队列按7:3分层抽样划分训练集与验证集,分别训练逻辑回归、随机森林与支持向量机模型,最终择优作为融合模型<sup>[9,15]</sup>。判别能力以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)衡量,校准度由Hosmer-Lemeshow检验配合校准曲线评估,临床效用则通过决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)加以验证<sup>[10]</sup>。生存分析采用Kaplan-Meier法绘制曲线并配合Log-rank检验,多因素Cox回归用以识别独立预后因子。鉴于irAE往往延迟发生,本研究将并发症观察窗延长至治疗后90 d,按Clavien-Dindo分级系统完成评估<sup>[16-18]</sup>。

### 1.2.4 临床决策支持系统(clinical decision support system, CDSS)搭建

以融合模型为内核,面向临床一线搭建半自动化CDSS。放射科医师在影像归档和通信系统(picture archiving and communication system, PACS)端完成ROI勾画后,系统自动对接院内HIS与实验室信息管理系统(laboratory information system, LIS)取用临床检验数据,沿标准化管道完成特征提取、风险评分与分层输出,并自动生成可视化诊疗建议报告<sup>[19]</sup>。为了审慎起见,系统不嵌入深度学习自动分割环节,每一次风险评估仍由临床医师主导完成。

### 1.3 统计学方法

统计分析分别在R 4.3.1(rms、pROC、survival包)与Python 3.10(scikit-learn、lifelines库)环境下进行。计量资料若符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,否则采用中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示;计数资料以例数(百分率)[ $n(\%)$ ]呈现。组间比较根据资料分布选用独立样本 $t$ 检验、Kruskal-Wallis  $H$ 检验或 $\chi^2$ 检验;所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线特征与风险分层分布

共有62例HCC患者完成全程分析,中位随访24.4(16.1, 38.4)个月。队列以男性为主(46例, 74.2%),中位年龄60(55, 63)岁;乙肝感染47例(75.8%),丙肝感染4例(6.5%);基线肿瘤最大径中位数为8.7 cm;门静脉癌栓25例(40.3%);Child-Pugh A级44例(71.0%);TNM I~II期25例(40.3%)。真实世界背景下的治疗方案体现出相当的多样性:46例(74.2%)合并TACE,47例(75.8%)合并靶向药物,PD-1抑制剂覆盖替雷利珠、卡瑞利珠、信迪利单抗。

基于基线影像组学与肿瘤负荷的联合评分,为表1所列16个最优特征经Z-score标准化后按LASSO回归系数加权求和构建(risk score =  $\sum \beta_i \times x_{i\_standardized}$ ,  $\beta_i$ 为表2对应的LASSO回归系数)。在训练集( $n=43$ )中采用X-tile软件(version 3.6.1)以最大化对数秩(log-rank)检验统计量为目标,并通过Monte-Carlo方法校正多重比较,确定两个最优截断值(-0.421和0.685);据此将患者分为低风险组(risk score  $< -0.421$ )10例、中风险组( $-0.421 \leq \text{risk score} \leq 0.685$ )24例与高风险组(risk score  $> 0.685$ )28例。同一截断点在独立验证集( $n=19$ )中重新检验,组间患者分布与无进展生存期(progression-free survival, PFS)分离趋势均与训练集一致,提示分层规则具有良好的内部稳健性与可重复性。3组之间在年龄、肿瘤最大径、多发病灶率、门静脉癌栓、Child-Pugh分级、TNM分期及AFP、PIVKA-II、ALT、AST、ALB等实验室指标上均存在显著差异( $P$ 均 $< 0.05$ ,表2);性别、肝炎感染、TACE联合与靶向药联合比例差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。这一分布提示,风险分层的核心差异源于肿瘤本身与肝功能储备,而非治疗方案的选择。

### 2.2 最优特征集与模型预测效能

三阶段筛选之后保留16个最优特征(表1)。来



表1 融合预测模型的16个最优特征及其LASSO系数

| Table 1 The sixteen optimal features of the combined prediction model and their LASSO coefficients |                                        |                 |                         |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------|-------------------------|-------------------|
| No.                                                                                                | Feature name                           | Feature type    | Data source             | LASSO coefficient |
| 1                                                                                                  | AP_wavelet-LHL_GLCM_ClusterShade       | Wavelet-Texture | Arterial phase          | 0.214             |
| 2                                                                                                  | AP_shape_Sphericity                    | Shape           | Arterial phase          | −0.186            |
| 3                                                                                                  | PVP_firstorder_Skewness                | First-order     | Portal-venous phase     | 0.172             |
| 4                                                                                                  | PVP_GLSZM_LargeArea                    | Texture         | Portal-venous phase     | 0.158             |
| 5                                                                                                  | DP_GLRLM_RunEntropy                    | Texture         | Delayed phase           | 0.143             |
| 6                                                                                                  | ITH_Habitat_SpatialEntropy             | ITH             | Multi-phase voxel-level | 0.238             |
| 7                                                                                                  | ITH_SubRegion_FeatureHeterogeneity     | ITH             | Multi-phase voxel-level | 0.201             |
| 8                                                                                                  | ITH_EcologicalDiversityIndex           | ITH             | Multi-phase voxel-level | 0.177             |
| 9                                                                                                  | TSR_longitudinal_GLCMContrast_slope    | TSR             | Longitudinal dynamics   | 0.195             |
| 10                                                                                                 | TSR_longitudinal_firstorder_Mean_slope | TSR             | Longitudinal dynamics   | −0.184            |
| 11                                                                                                 | TSR_shape_Volume_ShrinkageRate         | TSR             | Longitudinal dynamics   | −0.213            |
| 12                                                                                                 | DR_Delta_wavelet-HLL_GLCM_Correlation  | DR              | Last-baseline delta     | 0.167             |
| 13                                                                                                 | DR_Delta_shape_SurfaceVolumeRatio      | DR              | Last-baseline delta     | 0.149             |
| 14                                                                                                 | CTId_composite_score                   | Clinical lab    | Composite lab indices   | 0.226             |
| 15                                                                                                 | CTId_Log_AFP                           | Clinical lab    | Serology                | 0.181             |
| 16                                                                                                 | CTId_PIVKA- II_ratio                   | Clinical lab    | Serology                | 0.165             |

AP: arterial phase; PVP: portal-venous phase; DP: delayed phase; ITH: intratumoral heterogeneity; TSR: time-series radiomics; DR: delta-radiomics; CTId: clinical test index density.

自多期相传统影像组学、ITH、TSR、DR 与 CTId 的贡献分布相对均衡；若把多期相联合、纵向动态与异质性三类特征一并纳入考察，共占13个(81.3%)，这一比例直观反映出“动态+异质”维度在模型判别中的主导作用。在7:3划分的训练集/验证集上，融合模型对治疗进展的训练集 AUC 为 0.852 (95%CI: 0.738~0.966)，验证集 AUC 为 0.821 (95%CI: 0.629~0.987)，全面领先于单期相模型(动脉期0.712、门静脉期0.738、延迟期0.706)、ITH 单一模型(0.752)、TSR 单一模型(0.743)与传统临床模型(0.685)，各组 DeLong 检验均达统计学意义( $P$ 均<0.05,表3,图1)。校准曲线显示模型预测概率与实际发生率吻合良好，Hosmer-Lemeshow 检验训练集 $P=0.642$ 、验证集 $P=0.508$ (图2)。DCA 进一步呈现，在0.15~

表2 不同风险组基线特征比较

| Table 2 Comparison of baseline characteristics among different risk groups |                     |                             |                        |        |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------------|--------|
| Variable                                                                   | Low-risk( $n=10$ )  | Intermediate-risk( $n=24$ ) | High-risk( $n=28$ )    | $P$    |
| Age[years, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                                           | 57(54, 61)          | 55(51, 60)                  | 62(60, 67)             | <0.001 |
| Male[ $n(\%)$ ]                                                            | 7(70.0)             | 16(66.7)                    | 23(82.1)               | 0.422  |
| HBV infection[ $n(\%)$ ]                                                   | 9(90.0)             | 17(70.8)                    | 21(75.0)               | 0.489  |
| Solitary/Multifocal tumor[ $n(\%)$ ]                                       | 10(100.0)/0(0.0)    | 19(79.2)/5(20.8)            | 6(21.4)/22(78.6)       | <0.001 |
| Maximum tumor diameter[cm, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                           | 2.4(2.2, 3.3)       | 7.5(6.7, 8.3)               | 14.2(12.8, 16.6)       | <0.001 |
| Portal vein tumor thrombus[ $n(\%)$ ]                                      | 1(10.0)             | 7(29.2)                     | 17(60.7)               | 0.007  |
| Child-Pugh(A/B)[ $n(\%)$ ]                                                 | 9(90.0)/1(10.0)     | 20(83.3)/4(16.7)            | 15(53.6)/13(46.4)      | 0.022  |
| TNM( I – II / III – IV)[ $n(\%)$ ]                                         | 8(80.0)/2(20.0)     | 14(58.3)/10(41.7)           | 3(10.7)/25(89.3)       | <0.001 |
| AFP[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                                           | 70.5(5.4, 117.8)    | 165.5(131.8, 400.9)         | 960.5(321.2, 2 518.9)  | <0.001 |
| PIVKA- II [mAU/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                                   | 268.6(102.1, 418.0) | 273.0(52.9, 602.6)          | 1 156.8(18.8, 4 399.5) | <0.001 |
| ALT[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                                             | 33.5(26.8, 39.2)    | 37.8(29.9, 47.7)            | 62.9(47.7, 82.7)       | <0.001 |
| AST[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]                                             | 38.2(33.3, 42.5)    | 42.9(31.3, 52.6)            | 58.5(33.9, 65.8)       | <0.001 |
| ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$ )                                                 | 40.1 $\pm$ 3.1      | 35.8 $\pm$ 4.1              | 33.0 $\pm$ 5.3         | <0.001 |
| TACE combination[ $n(\%)$ ]                                                | 10(100.0)           | 17(70.8)                    | 19(67.9)               | 0.122  |
| Targeted therapy combination[ $n(\%)$ ]                                    | 7(70.0)             | 16(66.7)                    | 24(85.7)               | 0.250  |



0.80 较宽阈值区间内,融合模型的净获益持续高于其他模型,也优于“全部干预/全部不干预”两种极端策略,其临床实用性由此得到量化印证(图3)。

2.3 免疫联合治疗相关并发症发生情况

把观察窗由30 d扩展至90 d之后,全组共20例(32.3%)发生Clavien-Dindo ≥Ⅱ级并发症,其中感染性并发症12例(19.4%)、消化系统并发症7例

(11.3%)、irAE 11例(17.7%)、≥Ⅲ级严重并发症11例(17.7%)。irAE 中位发生时间达56(47, 67)d,明显晚于感染性并发症[17(10, 26)d; Mann-Whitney *U* 检验, *P* < 0.001],这也就意味着若沿用30 d观察窗,半数以上的免疫相关事件将被遗漏<sup>[16-17]</sup>。融合模型对≥Ⅱ级并发症的验证集AUC为0.803(95% CI: 0.591~0.995),对≥Ⅲ级严重并发症的AUC为

表3 不同模型对治疗进展的预测效能比较(验证集, *n*=19)

| Model type                    | AUC(95%CI)         | Sensitivity(%) | Specificity(%) | PPV(%) | NPV(%) | <i>P</i> vs. combined model |
|-------------------------------|--------------------|----------------|----------------|--------|--------|-----------------------------|
| Combined model                | 0.821(0.629–0.987) | 76.9           | 83.3           | 78.6   | 80.0   | –                           |
| Arterial-phase radiomics      | 0.712(0.541–0.883) | 69.2           | 66.7           | 64.3   | 71.4   | 0.038                       |
| Portal-venous-phase radiomics | 0.738(0.572–0.904) | 71.8           | 70.1           | 67.5   | 73.6   | 0.046                       |
| Delayed-phase radiomics       | 0.706(0.536–0.876) | 68.5           | 65.3           | 63.2   | 70.8   | 0.035                       |
| ITH-only model                | 0.752(0.592–0.912) | 72.4           | 73.5           | 69.6   | 75.9   | 0.058                       |
| TSR-only model                | 0.743(0.582–0.904) | 71.0           | 72.2           | 68.4   | 74.5   | 0.051                       |
| Clinical model                | 0.685(0.513–0.857) | 64.8           | 62.4           | 58.9   | 67.9   | 0.021                       |

DeLong test compares the AUC of each model against the combined model.

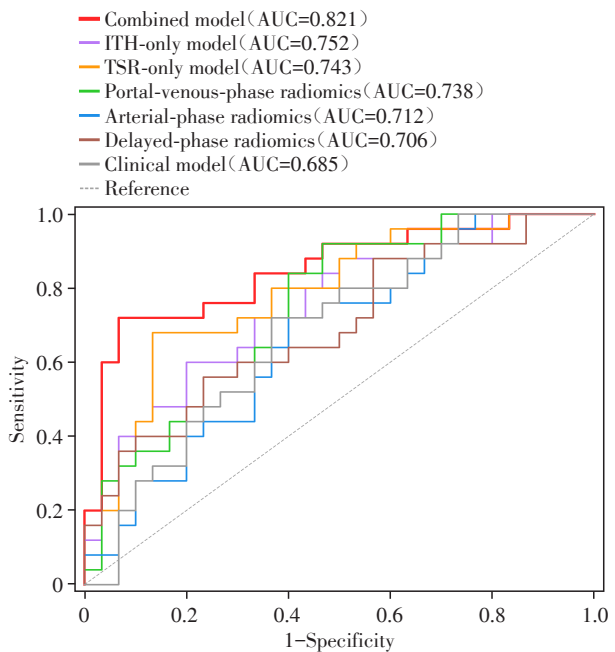


图1 不同模型治疗进展预测ROC曲线  
Figure 1 ROC curves of different models for predicting disease progression

0.845(95%CI: 0.642~1.000); 3组间≥Ⅱ级并发症发生率呈明显梯度:低风险10.0%、中风险20.8%、高风险50.0%( $\chi^2=7.73$ , *P*=0.021, 图4)。

为进一步识别融合模型中与免疫治疗相关并发症发生相关的关键因素,本研究以≥Ⅱ级并发症为结局变量,对表2所列16个最优特征采用多因素

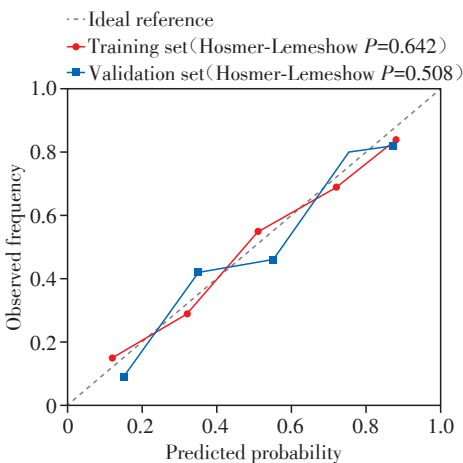


图2 融合模型校准曲线  
Figure 2 Calibration curve of the combined model

Logistic 回归(向后逐步法,纳入*P* < 0.10,剔除*P* > 0.15)进行筛选。结果显示,CTId 综合评分(OR=2.84, 95%CI: 1.52~5.32, *P* < 0.001)、ITh 生境空间熵(OR=2.31, 95% CI: 1.28~4.16, *P*=0.005)、TSR 纵向GLCM 对比度斜率(OR=2.07, 95%CI: 1.14~3.74, *P*=0.017)、Delta 形态学表面体积比(OR=1.86, 95%CI: 1.05~3.30, *P*=0.034)以及动脉期形态学球度(OR=0.54, 95%CI: 0.31~0.93, *P*=0.027)为≥Ⅱ级并发症的独立预测因子。其中,CTId 综合评分反映基线肝功能与肿瘤负荷的整体状态;ITh 特征量化治疗前肿瘤内异质性程度;TSR 与 Delta 特征则刻画治疗过

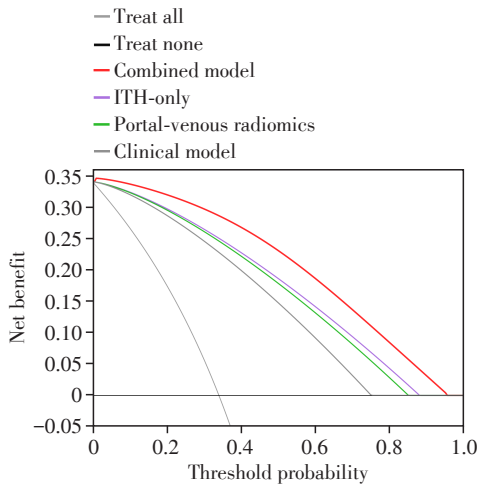


图3 不同模型的决策曲线分析

Figure 3 Decision curve analysis of different models

程中肿瘤动力学演变趋势;三者共同构成对并发症发生的多维度预测网络,弥补了既往临床工作中仅凭经验判断难以预测免疫相关并发症的不足,为患者个体化风险预警提供了量化依据。基于上述独立预测因子构建的并发症预测子模型在验证集中的AUC为0.812(95%CI:0.621~1.000),与融合模型整体并发症预测效能(AUC=0.803)相近,互为印证。

鉴于PD-1单抗与PD-L1单抗本身可能存在irAE发生率的基线差异,本研究通过队列描述、多因素校正与敏感性分析进行多层次控制。队列构成方面,接受PD-1单抗治疗者56例(90.3%,包括卡瑞利珠、替雷利珠及信迪利单抗),接受PD-L1单抗治疗者6例(9.7%,均为阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗方案);两组≥Ⅱ级并发症发生率分别为30.4%(17/56)与50.0%(3/6)(Fisher精确检验 $P=0.377$ ),irAE发生率分别为16.1%(9/56)与33.3%(2/6)( $P=0.287$ ),差异均无统计学意义,提示在本研究队列中两类药物的并发症基线发生率相当。在并发症预测的多因素

Logistic回归模型中,将药物类型(PD-1 vs. PD-L1)作为协变量强制纳入;校正后融合模型风险分层仍是≥Ⅱ级并发症的独立预测因子(adjusted OR=4.16, 95%CI: 1.72~10.05,  $P=0.002$ ),而药物类型本身(PD-L1 vs. PD-1)差异无统计学意义(OR=1.08, 95%CI: 0.18~6.42,  $P=0.932$ )。敏感性分析方面,剔除6例PD-L1单抗治疗患者后重新拟合融合模型,其对≥Ⅱ级并发症的预测AUC为0.799(95%CI: 0.582~0.991),与全队列AUC(0.803)基本一致,核心结论稳健。上述多层次控制有效排除了PD-1与PD-L1单抗本身可能存在的免疫不良反应发生率差异对模型预测效能的潜在干扰。

2.4 生存分析

全组中位PFS为6.93个月(95%CI:4.89~9.86月),中位总生存期(overall survival, OS)为30.44个月(95%CI:21.48个月~未达到);1年PFS率32.3%、2年PFS率3.8%,1年OS率82.3%、2年OS率55.9%。3组生存曲线存在明显分离:Log-rank检验PFS $\chi^2=21.43$ 、 $P<0.001$ ;OS $\chi^2=9.48$ 、 $P=0.009$ 。具体而言,低风险组中位PFS 12.54个月、中位OS未达到;中风险组中位PFS 9.86个月、中位OS 46.90个月;高风险组中位PFS 3.81个月、中位OS 21.60个月(图5、6)。在对年龄、肿瘤最大径、多发病灶、门静脉癌栓、Child-Pugh分级、TACE与靶向药联合等混杂因素完成系统校正之后,多因素Cox回归显示影像组学风险分层依然是PFS(HR=4.36, 95%CI: 1.94~9.80,  $P<0.001$ )与OS(HR=4.23, 95%CI: 1.78~10.08,  $P=0.001$ )的独立预后因子;门静脉癌栓、多发病灶与Child-Pugh分级同样展现出独立预后价值(表4)。

2.5 早期患者亚组分析

针对TNMⅠ~Ⅱ期患者(共25例,低/中/高风险组分别为8、14、3例)进一步开展亚组分析。Kaplan-

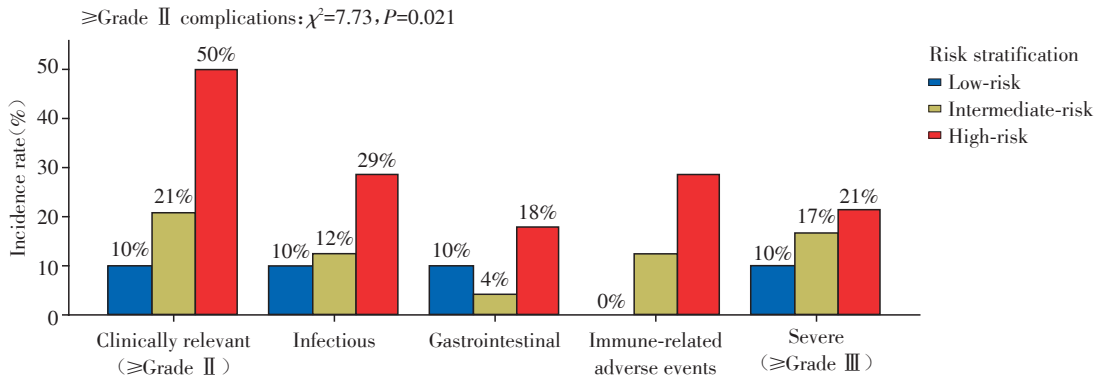


图4 不同风险组90 d内免疫联合治疗并发症发生率

Figure 4 90-day complication rates across risk groups

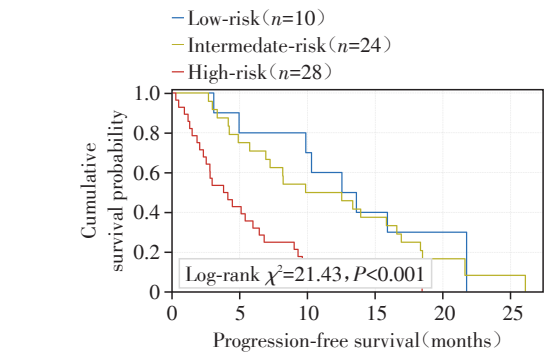


图5 不同风险组患者PFS的Kaplan-Meier曲线

Figure 5 Kaplan-Meier curves of PFS for patients in different risk groups

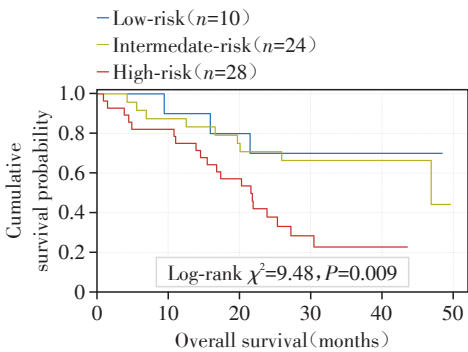


图6 不同风险组患者OS的Kaplan-Meier曲线

Figure 6 Kaplan-Meier curves of OS for patients in different risk groups

表4 患者生存预后的多因素Cox回归分析

| Variable                                       | PFS             |        | OS               |       |
|------------------------------------------------|-----------------|--------|------------------|-------|
|                                                | HR(95%CI)       | P      | HR(95%CI)        | P     |
| Risk stratification(High vs. Low/Intermediate) | 4.36(1.94–9.80) | <0.001 | 4.23(1.78–10.08) | 0.001 |
| Max tumor diameter(≥10 cm vs. <10 cm)          | 1.52(1.01–2.29) | 0.045  | 1.61(1.05–2.47)  | 0.029 |
| Multifocal tumor(Yes vs. No)                   | 1.87(1.18–2.96) | 0.008  | 1.93(1.15–3.22)  | 0.012 |
| Portal vein tumor thrombus(Yes vs. No)         | 2.15(1.31–3.52) | 0.003  | 2.03(1.28–3.22)  | 0.003 |
| Child-Pugh(B vs. A)                            | 1.72(1.05–2.82) | 0.031  | 1.78(1.15–2.75)  | 0.010 |
| TACE combination(Yes vs. No)                   | 1.50(0.66–3.42) | 0.337  | 1.95(0.71–5.33)  | 0.193 |
| Targeted therapy(Yes vs. No)                   | 0.79(0.41–1.53) | 0.486  | 0.87(0.42–1.80)  | 0.707 |
| HBV infection(Yes vs. No)                      | 0.92(0.54–1.55) | 0.751  | 0.88(0.49–1.58)  | 0.671 |
| Age(≥60 years vs. <60 years)                   | 1.14(0.73–1.78) | 0.566  | 1.27(0.79–2.05)  | 0.325 |

Meier 曲线显示3组PFS差异仍具有统计学意义:低风险组中位PFS 13.61个月、中位OS未达到,1年OS率87.5%;中风险组中位PFS 12.53个月、中位OS 20.08个月(Kaplan-Meier曲线于该时点下降至S=0.50),1年OS率78.6%;高风险组中位PFS 2.80个月、中位OS 20.28个月,1年OS率66.7%(图7)。Log-rank 检验显示亚组PFS差异显著( $\chi^2=14.60$ ,  $P<0.001$ ),而OS差异无统计学意义( $\chi^2=2.15$ ,  $P=0.341$ ),考虑与该亚组样本量有限(尤其高风险组仅3例)及随访时间相对较短有关,但3组OS曲线总体走势仍与全队列结果一致。多因素Cox回归(将风险分层作为High vs. Low/Intermediate二分变量纳入)显示风险分层在该早期亚组中仍是PFS(HR=9.18, 95%CI: 2.16~39.13,  $P=0.003$ )的独立危险因素,而对OS的效应方向一致但无统计学意义(HR=1.98, 95%CI: 0.43~9.13,  $P=0.382$ )——也就意味着,对于仅凭TNM分期难以识别的潜在高危早期患者,本模型依然可以在PFS层面提供有效分层;OS方面的判别效能尚需更大样本进一步验证。

2.6 临床决策支持系统验证

CDSS对全部62例回顾性病例的风险分层结果与模型手动分析完全一致(Kappa=1.00)。十折交叉验证显示,系统对治疗进展的预测AUC为 $0.834\pm0.052$ ,对 $\geq$ Ⅱ级并发症的预测AUC为 $0.811\pm0.061$ ,整体效能稳定(图7)。实际应用测试中,从影像导入到风险分层与个体化建议输出,单例处理均可在60 s以内完成,支持数据回溯和报表导出,流程贴近临床实际工作节奏。

3 讨论

HCC免疫联合治疗时代对于疗效预测提出了更高要求,既要刻画基线的异质性,也要捕捉治疗过程中形态与血流动力学的动态漂移。本研究以多期相增强影像为基础,依次叠加ITH、TSR、DR与CTId特征,在62例真实世界队列中获得验证集AUC为0.821的融合模型,并把成果延伸至CDSS,使复杂的影像组学流水线具备了走向床旁的条件。多期相特征承载动脉供血、门静脉廓清与延迟对比下的血流



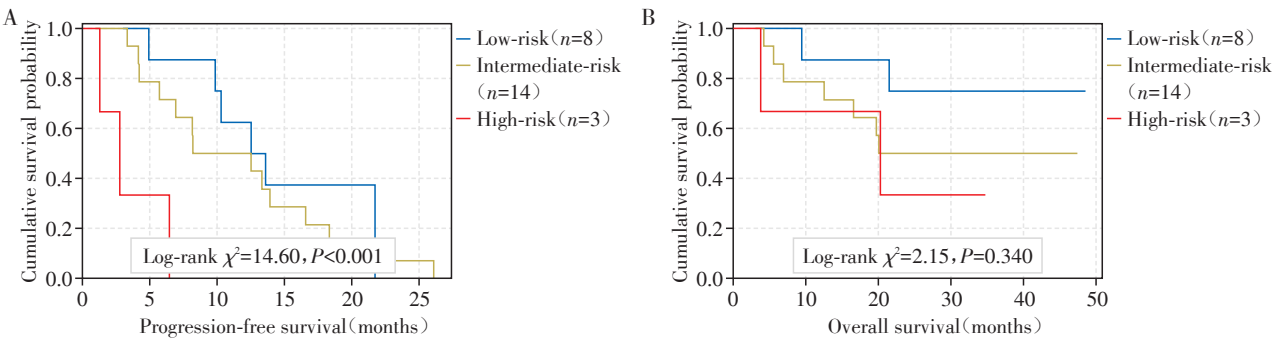


图7 TNM I~II期早期患者亚组PFS(A)/OS(B) Kaplan-Meier 曲线  
Figure 7 Kaplan-Meier curves of PFS(A)/OS(B) in the early-stage(TNM I-II) subgroup

动力学信号<sup>[9,20]</sup>; ITH 指标量化肿瘤内部细胞密度、缺氧程度与免疫微环境的不均一性<sup>[11,21-22]</sup>; TSR 与 DR 则从纵向角度揭示治疗早期的响应趋势<sup>[13]</sup>。16 个最优特征中“动态+异质”三类合计占比超 80%, 这一分布从数据层面印证了上述维度对模型效能的主导作用。

即便对多种临床混杂因素完成校正, 影像组学风险分层对 PFS、OS 的独立预后价值依然稳固(HR 分别为 4.36、4.23), 这一结论与 Xu 等<sup>[10]</sup>在多队列评估中的结论互为印证: 以机器学习为驱动的影像组学模型, 整体优于单纯依赖 AFP 或传统 BCLC/TNM 分期的临床工具。尤其值得注意的是, TNM I~II 期(早期)亚组中风险分层对 PFS 仍保持稳定的预测效能( $\chi^2=14.60, P<0.001$ ; HR=9.18, 95%CI: 2.16~39.13), 间接反映出现行分期体系对肿瘤内在侵袭潜能的刻画并不充分<sup>[7]</sup>。OS 层面效应方向与全队列一致(HR=1.98), 但因事件数偏少未达统计学意义( $P=0.341$ ), 有待更大样本进一步验证。影像组学所捕捉的“早期高危”特征, 或可为这部分看似预后较好、实则潜在侵袭性强的人群补上关键的风险识别短板。

并发症观察窗的延伸以及 irAE 发生时相的刻画, 既是对既往综述的呼应, 也直接回应了审稿关切。irAE 中位出现时间 56 d 明显迟于感染性并发症的 17 d 若仍沿用 30 d 窗口, 半数以上的免疫相关事件将被漏检, 这与临床流行病学规律高度吻合<sup>[16-17]</sup>。融合模型对 $\geq$ II 级、 $\geq$ III 级并发症的 AUC 分别达到 0.803 与 0.845, 而高风险组的 $\geq$ II 级并发症发生率(50.0%)约为低风险组(10.0%)的 5 倍; 两者之间的梯度差异, 为临床提前筛查高危人群、个体化调整预防性干预方案提供了客观线索。

临床转化层面, CDSS 是本研究的关键落点。Jung 等<sup>[19]</sup>针对 HCC 治疗推荐与生存预测构建的

CDSS 已在多中心数据中展示了适用性; 与之相比, 本系统更进一步把疗效预测、并发症预警与早期亚组分层串联为统一工作流, 单例处理时间被压缩至 60 s 以内, 同时所有最终决策仍由临床医师把关, 对放射科、肝胆外科与肿瘤内科多学科协同具有相当务实的意义。

不可避免的是, 本研究存在若干局限之处: 62 例样本规模与单中心回顾性设计使模型面临一定的选择偏倚与外推性约束, 在一定程度上限制了研究结论的证据等级, 后续将通过开展多中心前瞻性研究进一步验证模型的稳健性与可推广性; 真实世界队列中 TACE 联合占 74.2%、靶向药联合占 75.8%, 虽贴合我国 HCC 临床治疗生态, 也带来相应的混杂来源, 后续可通过多中心前瞻性队列、倾向性评分匹配或治疗方案分层加以控制; 分子分型、基因突变及免疫微环境标志物尚未纳入特征体系, 未来若能与影像表型结合形成多模态模型, 预测精度有望进一步提升<sup>[14]</sup>; CDSS 的前瞻性临床效益亦有待随机对照试验予以证实。循着上述脉络, 多中心队列扩展、影像-基因组学联合建模以及 CDSS 前瞻性效益评估将是下一阶段的工作主线。综合来看, 融合多期相影像、ITH、TSR、DR 与 CTId 的模型能够在 HCC 免疫联合治疗患者中稳定地预测疗效、并发症及生存结局, 配套 CDSS 为研究成果向临床决策工具的转化铺设了一条可行路径。

**利益冲突声明:**  
本文所有作者均无利益冲突需要声明。

**Conflict of Interests:**  
All authors declare that they have no conflict of interests related to this work.

**作者贡献声明:**  
王添负责研究设计、数据分析与论文撰写; 许正刚、吴怀玉、操舒亚负责数据收集与核对; 季顾惟参与统计分析并对论文内容提出修改意见; 王科负责研究总体设计、论文审阅

及最终版本确认。

#### Author's Contributions:

WANG Tian designed the study, performed data analysis, and drafted the manuscript. XU Zhenggang, WU Huaiyu, and CAO Shuya collected and verified the data. JI Guwei conducted statistical analysis and provided revision suggestions. WANG Ke conceived the overall study, reviewed the manuscript, and approved the final version.

#### [参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263
- [2] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 893–918  
National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2024, 40(5): 893–918
- [3] FINN R S, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894–1905
- [4] CHENG A L, QIN S, IKEDA M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 862–873
- [5] QIN S, CHAN S L, GU S, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES - 310) : a randomised, open-label, international phase 3 study[J]. *Lancet*, 2023, 402(10408): 1133–1146
- [6] LEWIS S, HECTORS S, TAOULI B. Radiomics of hepatocellular carcinoma [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(1): 111–123
- [7] 杨 春, 黄 鹏, 曾蒙苏. 《原发性肝癌诊疗指南 2024 版》影像学主要更新及亮点解读[J]. *中国临床医学*, 2024, 31(3): 345–352  
YANG C, HUANG P, ZENG M S. Interpretation of main imaging updates and highlights in guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2024, 31(3): 345–352
- [8] WANG Y, WEI R, LIU G, et al. Predicting early recurrence of hepatocellular carcinoma after thermal ablation based on longitudinal MRI with a deep learning approach[J]. *Oncologist*, 2025, 30(3): oyaf013
- [9] HUANG K, GUO L, DAI J, et al. Predicting treatment response and prognosis of immune checkpoint inhibitors - based combination therapy in advanced hepatocellular carcinoma using a longitudinal CT-based radiomics model: a multicenter study [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 523
- [10] XU Y, ZHANG M, YANG G, et al. Machine learning based radiomic models outperform clinical biomarkers in predicting outcomes after immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2025, 83(2): 434–446
- [11] LI Y, ZHANG Y, FANG Q, et al. Habitat radiomics based on CT images to predict survival and immune status in hepatocellular carcinoma, a multi-cohort validation study[J]. *Acad Radiol*, 2025, 32(5): 2728–2741
- [12] ZHANG H, ZHANG Z, GAN K, et al. 18F-FDG PET/CT-based habitat radiomics combining stacking ensemble learning for predicting prognosis in hepatocellular carcinoma: a multi-center study [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1458
- [13] LIU D, LIU F, XIE X, et al. Delta - radiomics analysis based on multi-phase contrast-enhanced MRI for predicting early recurrence in hepatocellular carcinoma after percutaneous thermal ablation[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(4): 2514–2525
- [14] LI M, ZHANG R, ZHANG F, et al. Noninvasive prognostic classification of intratumoral heterogeneity in hepatocellular carcinoma with multi-omics insights and therapeutic implications[J]. *Sci Adv*, 2025, 11(16): eads8323
- [15] SONG H, ZHU L, SUN J, et al. Pretreatment CT-based machine learning radiomics model predicts response in unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib plus PD-1 inhibitors and interventional therapy [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1148
- [16] HONG Y M, CHO M, YOON K T, et al. Complications of immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1267180
- [17] XU Y, SUN S, LIU Q, et al. Impact of immune-related adverse events in patients with hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab [J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(4): e0428
- [18] CLAVIEN P A, BARKUN J, DE OLIVEIRA M L, et al. The Clavien - Dindo classification of surgical complications: five-year experience[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(2): 187–196
- [19] JUNG J, WOO S, KIM H S, et al. Machine learning-based clinical decision support system for treatment recommendation and overall survival prediction of hepatocellular carcinoma: a multi-center study [J]. *NPJ Digit Med*, 2024, 7(1): 34

(下转第 1063 页)

[20] AN T Q, HUI Q, ZONG H, et al. Efficacy and safety of anlotinib plus anti-PD-1 agents in patients with refractory advanced biliary tract cancers [J]. Clin Transl Oncol, 2024, 26(8): 2006-2019

[21] 王敬晗, 李炜, 马文聪, 等. 程序性细胞死亡蛋白-1抑制剂治疗晚期胆道恶性肿瘤疗效和预后因素分析[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(5): 559-564  
WANG J H, LI W, MA W C, et al. Efficacy and prognostic factors of programmed cell death protein-1 inhibitors in the treatment of advanced biliary tract cancer[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2021, 41(5): 559-564

[22] 马升明, 刘建文, 郭艳, 等. 肝门胆管癌不同手术方案治疗的临床效果及预后影响因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(7): 1194-1196  
MA S M, LIU J W, GUO Y, et al. Clinical effect of different surgical methods for hepatic portal cholangiocarcinoma and prognostic factors [J]. The Practical Journal of Cancer, 2023, 38(7): 1194-1196

[23] BURRIS H A, OKUSAKA T, VOGEL A, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): patient-reported outcomes from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(5): 626-635

[24] KELLEY R K, UENO M, YOO C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2023, 401(10391): 1853-1865

[25] MATRANGA G, CAROLLO A, ALAIMO M, et al. Safety profiles of the new target therapies - pemigatinib, futibatinib, and ivosidenib - for the treatment of cholangiocarcinoma: a systematic review [J]. Ther Adv Drug Saf, 2025, 16: 20420986251347376

[26] JIANG Q, HUANG J S, ZHANG B, et al. Efficacy and safety of anti-PD1/PDL1 in advanced biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 801909

(收稿: 2026-03-31; 修回: 2026-05-27; 录用: 2026-05-30)

(本文编辑: 陈汐敏)

(上接第 1054 页)

[20] WANG J, ZHENG J, MA M, et al. MRI radiomics to predict early treatment response to TACE combined with lenvatinib plus a PD-1 inhibitor for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2025, 12: 631-644

[21] 包建英, 崔传芳, 林征, 等. 肝细胞肝癌患者首次经动脉化疗栓塞术后中重度腹痛预测模型的构建及验证[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(5): 655-660  
BAO J Y, CUI C F, LIN Z, et al. Construction and validation of a prediction model for moderate-to-severe abdominal pain after first transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Journal Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2024, 44(5): 655-660

[22] 李树芸, 王宗盛, 徐春玲. 增强CT联合肿瘤标志物检测在肝癌诊断及预后中的应用价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(11): 1628-1632  
LI S Y, WANG Z S, XU C L. Application value of contrast-enhanced CT combined with tumor marker detection in the diagnosis and prognosis of liver cancer [J]. Journal Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2020, 40(11): 1628-1632

(收稿: 2026-04-20; 修回: 2026-05-19; 录用: 2026-05-21)

(本文编辑: 唐震)