

# 肝癌术后早期复发预测列线图的建立与验证

马永辉, 曹景玉\*

青岛大学附属医院肝胆胰外科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

## 摘要

背景: 对于肝细胞癌(HCC)患者而言, 肝切除术后早期复发是治疗过程中面临的一项严峻挑战。本研究旨在开发并验证一个新型的模型, 用以预测肝切除术后HCC患者的早期复发风险。患者与方法: 本研究回顾性分析了青岛大学附属医院在2013年1月至2021年12月期间, 共459例接受根治性肝切除手术的HCC患者。所有参与者按照7:3的比例随机分为训练组(321例)和验证组(178例)。我们结合了多种影响早期复发的风险因素, 利用患者的术前临床数据和术后病理特征, 构建了一个用于预测肝细胞癌复发风险的列线图模型。结果: 我们建立的logistic多因素模型的列线图在预测复发方面表现出较高的准确性, 其一致性指标为0.78。经校正的预测曲线与实际预测结果之间展现出良好的一致性。结论: 本研究开发的术后列线图模型能够有效预测HCC患者的早期复发率和生存率, 这一模型不仅有助于提升治疗效果, 同时也可作为临床医生指导肝细胞癌患者治疗决策的有价值工具。

## 关键词

肝细胞癌, 复发, 预测模型

# Establishment and Validation of Nomogram for Predicting Early Postoperative Recurrence of Liver Cancer

Yonghui Ma, Jingyu Cao\*

Hepatobiliary Pancreatic Surgery Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Mar. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Background:** Early recurrence after hepatectomy is a formidable challenge in the treatment of liver cancer. This study aimed to develop and validate a novel model for predicting early recurrence risk in HCC patients after resection. **Patients and Methods:** This retrospective study analyzed 459 HCC patients who underwent curative resection at the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2013 to December 2021. All participants were randomly divided into a training group (321 cases) and a validation group (178 cases). We combined multiple risk factors influencing early recurrence, using preoperative clinical data and postoperative pathological features to construct a nomogram model for predicting HCC recurrence risk. **Results:** The established logistic multivariate model nomogram demonstrated high accuracy in predicting recurrence, with a consistency index of 0.78. The calibrated prediction curve showed good consistency with actual prediction results. **Conclusion:** The nomogram model developed in this study can effectively predict the early recurrence rate and survival rate of HCC patients, providing a valuable tool for clinical decision-making.

hepatocellular carcinoma (HCC) patients. This study aims to develop and validate a novel model for predicting the risk of early recurrence in HCC patients post-hepatectomy. **Patients and Methods:** This retrospective study analyzed a total of 459 HCC patients who underwent curative liver resection at the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2013 to December 2021. All participants were randomly divided into a training cohort (321 cases) and a validation cohort (178 cases) in a ratio of 7:3. We combined multiple risk factors influencing early recurrence to construct a nomogram model based on preoperative clinical data and postoperative pathological features to predict the recurrence risk of hepatocellular carcinoma. **Results:** The logistic multifactorial model's nomogram we established demonstrated high accuracy in predicting recurrence, with a concordance index of 0.78. The calibrated prediction curve showed good consistency with the actual observed outcomes. **Conclusion:** The postoperative nomogram model developed in this study effectively predicts early recurrence and survival rates in HCC patients. This model not only helps to improve treatment outcomes but also serves as a valuable tool for clinical physicians in guiding treatment decisions for hepatocellular carcinoma patients.

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Recurrence, Prediction Model

Copyright © 2024 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(HCC)是全球发病率最高的肝恶性肿瘤之一, 在中国, 其发病率占全球的 50% [1] [2] [3]。尽管手术切除是当前治疗肝细胞癌的首选方法, 但术后高复发率仍然是克服这一疾病的主要障碍[2] [3] [4]。通常, 肿瘤复发分为早期复发和晚期复发两种类型。术后两年内发生的复发被视为早期复发, 这通常是由于肿瘤在早期阶段的隐匿性转移, 晚期复发则更多与肝硬化和慢性肝炎等肝病疾病相关[2] [3] [4] [5]。早期复发对患者的生存率和生活质量产生了显著的负面影响, 多数情况下, 患者从肿瘤复发到死亡的时间非常短暂, 因此, 早期复发成为患者死亡的主导因素[5] [6] [7]。

在日常临床实践中, HCC 的分期作为手术治疗和预后评估的关键依据, 对患者管理具有重要意义。然而, 大多数国际上公认的肝细胞癌分期系统主要考虑术前因素, 而术后病理结果和患者的实验室指标也已被证实是预测早期复发的重要指标[6] [7]。本研究旨在开发并验证一个创新的列线图模型, 旨在预测肝切除术后肝细胞癌患者的早期复发风险。

## 2. 实验方法

### 2.1. 研究对象

本项研究为回顾性病例对照研究, 旨在分析青岛大学附属医院在 2013 年 1 月至 2021 年 12 月间接受治疗的肝细胞癌患者病例数据。入选标准如下: (1) 术后病理确认为肝细胞癌; (2) 手术切缘阴性, (3) 无淋巴结转移或远处转移; (4) 未患有其他器官的严重衰竭。排除标准包括: (1) 缺少关键临床资料或随访记录不全; (2) 病理诊断为其他类型的恶性肝肿瘤; (3) 术后 30 天内死亡; (4) 有其他恶性肿瘤的病史。根据随访资料, 研究对象被划分为早期复发组和非早期复发组, 并按照 7:3 的比例分为模型建立组(321 例患者)和验证组(178 例患者)。模型建立组用于创建预测列线图, 而验证组用于评估模型的准确性。两

组之间的基线数据比较见表 1。本项研究遵循《赫尔辛基宣言》的指导原则, 并已获得青岛大学临床研究伦理委员会的批准(审批号: QYFY WZLL 28291), 所有参与患者或其监护人均已签署知情同意书。

**Table 1.** Comparison of baseline data between model group and validation group

**表 1.** 模型组和验证组基线资料比较

变量	总数(n = 459)	模型组(n = 321)	验证组(n = 138)	Z/ $\chi^2$ 值	P 值
术中出血 mL, M (Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )	150.00 (100.00, 300.00)	150.00 (100.00, 300.00)	200.00 (100.00, 300.00)	Z = -0.99	0.32
间接胆红 $\mu\text{mol/L}$ , M (Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )	11.71 (8.93, 15.30)	11.80 (9.00, 15.46)	11.43 (8.83, 15.07)	Z = -0.65	0.52
Child-pugh 肝功能分级, n (%)				$\chi^2 = 0.00$	1.00
A	448 (97.60)	313 (97.51)	135 (97.83)		
B	11 (2.40)	8 (2.49)	3 (2.17)		
是否复发, n (%)				$\chi^2 = 0.18$	0.67
否	296 (64.49)	209 (65.11)	87 (63.04)		
是	163 (35.51)	112 (34.89)	51 (36.96)		
性别, n (%)				$\chi^2 = 0.18$	0.67
女	75 (16.34)	54 (16.82)	21 (15.22)		
男	384 (83.66)	267 (83.18)	117 (84.78)		
年龄 > 50 岁, n (%)				$\chi^2 = 2.88$	0.09
否	125 (27.23)	80 (24.92)	45 (32.61)		
是	334 (72.77)	241 (75.08)	93 (67.39)		
甲胎蛋白 > 1000 ng/mL, n (%)				$\chi^2 = 0.01$	0.93
否	377 (82.14)	264 (82.24)	113 (81.88)		
是	82 (17.86)	57 (17.76)	25 (18.12)		
单细胞百分比 > 3%, n (%)				$\chi^2 = 0.21$	0.64
否	387 (84.31)	269 (83.80)	118 (85.51)		
是	72 (15.69)	52 (16.20)	20 (14.49)		
单细胞计数 > $0.1 \times 10^9/\text{L}$ , n (%)				$\chi^2 = 0.02$	0.88
否	404 (88.02)	283 (88.16)	121 (87.68)		
是	55 (11.98)	38 (11.84)	17 (12.32)		
淋巴细胞百分比 > 20%, n (%)				$\chi^2 = 1.41$	0.23
否	45 (9.80)	28 (8.72)	17 (12.32)		
是	414 (90.20)	293 (91.28)	121 (87.68)		
淋巴细胞计数 > $0.8 \times 10^9/\text{L}$ , n (%)				$\chi^2 = 0.60$	0.44
否	77 (16.78)	51 (15.89)	26 (18.84)		
是	382 (83.22)	270 (84.11)	112 (81.16)		
嗜碱性粒细胞百分比 > 1%, n (%)				$\chi^2 = 2.11$	0.15
否	431 (93.90)	298 (92.83)	133 (96.38)		
是	28 (6.10)	23 (7.17)	5 (3.62)		

续表

嗜碱性粒细胞计数 $> 0.8 \times 10^9/L$ , n (%)				$\chi^2 = 0.00$	0.99
否	439 (95.64)	307 (95.64)	132 (95.65)		
是	20 (4.36)	14 (4.36)	6 (4.35)		
嗜酸性粒细胞百分比 $> 0.5\%$ , n (%)				$\chi^2 = 0.26$	0.61
否	23 (5.01)	15 (4.67)	8 (5.80)		
是	436 (94.99)	306 (95.33)	130 (94.20)		
嗜酸性粒细胞计数 $> 50 \times 10^6/L$ , n (%)				$\chi^2 = 0.13$	0.72
否	13 (2.83)	8 (2.49)	5 (3.62)		
是	446 (97.17)	313 (97.51)	133 (96.38)		
中性粒细胞百分比 $> 42\%$ , n (%)				$\chi^2 = 1.21$	0.27
否	28 (6.10)	17 (5.30)	11 (7.97)		
是	431 (93.90)	304 (94.70)	127 (92.03)		
中性粒细胞计数 $> 2 \times 10^9/L$ , n (%)				$\chi^2 = 0.45$	0.50
否	56 (12.20)	37 (11.53)	19 (13.77)		
是	403 (87.80)	284 (88.47)	119 (86.23)		
乙肝感染, n (%)				$\chi^2 = 0.04$	0.85
否	48 (10.46)	33 (10.28)	15 (10.87)		
是	411 (89.54)	288 (89.72)	123 (89.13)		
乙肝病毒 DNA $> 1000$ IU/mL, n (%)				$\chi^2 = 0.15$	0.70
否	302 (65.80)	213 (66.36)	89 (64.49)		
是	157 (34.20)	108 (33.64)	49 (35.51)		
乙肝表面抗原, n (%)				$\chi^2 = 0.12$	0.73
阴性	57 (12.42)	41 (12.77)	16 (11.59)		
阳性	402 (87.58)	280 (87.23)	122 (88.41)		
乙肝前 S1 抗原, n (%)				$\chi^2 = 0.00$	0.97
阴性	77 (16.78)	54 (16.82)	23 (16.67)		
阳性	382 (83.22)	267 (83.18)	115 (83.33)		
乙肝 e 抗原, n (%)				$\chi^2 = 0.01$	0.92
阴性	125 (27.23)	87 (27.10)	38 (27.54)		
阳性	334 (72.77)	234 (72.90)	100 (72.46)		
谷氨酰基转移酶 $> 32$ U/L, n (%)				$\chi^2 = 0.03$	0.87
否	335 (72.98)	235 (73.21)	100 (72.46)		
是	124 (27.02)	86 (26.79)	38 (27.54)		
肿瘤分化, n (%)				$\chi^2 = 3.25$	0.07
高分化	262 (57.08)	192 (59.81)	70 (50.72)		
中低分化	197 (42.92)	129 (40.19)	68 (49.28)		

续表

肿瘤最大直径 > 5 cm, n (%)				$\chi^2 = 0.19$	0.67
否	306 (66.67)	216 (67.29)	90 (65.22)		
是	153 (33.33)	105 (32.71)	48 (34.78)		
肿瘤数量 > 1, n (%)				$\chi^2 = 1.17$	0.28
否	425 (92.59)	300 (93.46)	125 (90.58)		
是	34 (7.41)	21 (6.54)	13 (9.42)		
被膜侵犯, n (%)				$\chi^2 = 2.82$	0.09
否	269 (58.61)	180 (56.07)	89 (64.49)		
是	190 (41.39)	141 (43.93)	49 (35.51)		
微血管侵犯, n (%)				$\chi^2 = 0.04$	0.85
否	236 (51.42)	166 (51.71)	70 (50.72)		
是	223 (48.58)	155 (48.29)	68 (49.28)		
卫星结节, n (%)				$\chi^2 = 0.04$	0.84
否	398 (86.71)	279 (86.92)	119 (86.23)		
是	61 (13.29)	42 (13.08)	19 (13.77)		
肝硬化, n (%)				$\chi^2 = 0.00$	0.98
否	170 (37.04)	119 (37.07)	51 (36.96)		
是	289 (62.96)	202 (62.93)	87 (63.04)		
抗病毒治疗, n (%)				$\chi^2 = 2.34$	0.13
否	93 (20.26)	59 (18.38)	34 (24.64)		
是	366 (79.74)	262 (81.62)	104 (75.36)		
术后预防性介入, n (%)				$\chi^2 = 0.19$	0.66
否	365 (79.52)	257 (80.06)	108 (78.26)		
是	94 (20.48)	64 (19.94)	30 (21.74)		
BCLC 分期, n (%)				$\chi^2 = 1.26$	0.53
0	73 (15.90)	54 (16.82)	19 (13.77)		
A	368 (80.17)	256 (79.75)	112 (81.16)		
B	18 (3.92)	11 (3.43)	7 (5.07)		
CNLC 分期, n (%)				$\chi^2 = 0.69$	0.40
Ia + Ib	441 (96.08)	310 (96.57)	131 (94.93)		
II + III	18 (3.92)	11 (3.43)	7 (5.07)		
TNM, n (%)				$\chi^2 = 1.17$	0.28
T1	425 (92.59)	300 (93.46)	125 (90.58)		
T2	34 (7.41)	21 (6.54)	13 (9.42)		

注: Z: Mann-Whitney 检验,  $\chi^2$ : 卡方检验 M: 中位数, Q<sub>1</sub>: 第 1 个四分位数, Q<sub>3</sub>: 第 3 个四分位数。

## 2.2. 评价指标

研究评估的指标包括: (1) 患者基本信息, 如性别和年龄; (2) 术前实验室检查结果, 涵盖肝功能指标、乙型肝炎病毒相关检查、血常规和肿瘤标志物等; (3) 手术方式和术中出血量; (4) 术后病理学结果和特征, 包括微血管侵犯等情况; (5) 术后治疗方案, 如预防性介入治疗和抗病毒治疗等。

## 2.3. 随访方法

对所有接受手术治疗的患者进行了系统的随访。手术后的前 6 个月, 患者每 1 至 2 个月进行一次随访检查, 之后的随访频率调整为每 3 至 6 个月一次。随访的主要目的是监测患者是否出现复发。复发的诊断依据是通过增强计算机断层扫描(CT)和/或磁共振成像(MRI)检测到的新出现的肿瘤结节。早期复发是指在肿瘤切除后的 2 年内出现复发。

## 2.4. 统计分析方法

本研究运用了 R 语言软件(版本 4.3.0)来执行逻辑回归逐步分析, 旨在识别独立的风险因子, 并据此构建预测列线图模型。通过接受者操作特性(ROC)曲线、曲线下面积(AUC)和计算得出的阈值来确定具有统计学意义的风险因素。模型的预测准确性通过校准曲线来评估。该模型的预测效力通过验证组的数据进行了验证。P 值小于 0.05 被视为具有统计学意义。

## 3. 结果

模型建立组包括 321 例患者, 其中未发生早期复发的患者 209 例, 早期复发的患者 112 例。两组患者的基线数据见表 2。与未发生复发的患者相比, 早期复发组的患者在手术中的出血量更多, 男性在此组中占比更高。在术前实验室检查方面, 早期复发组的患者往往显示单核细胞计数、谷氨酰转移酶和中性粒细胞计数的升高, 以及较高的乙型肝炎病毒感染和活动状态, 而淋巴细胞百分比则相对较低。在病理特征上, 早期复发组患者更可能呈现低分化程度、较大的肿瘤尺寸、较多的肿瘤数量、胶质囊侵犯、微血管侵犯、卫星结节以及术后预防性介入治疗。同时, 肿瘤的分期状况较差也是早期复发患者的特征之一。所有这些变量的 P 值均小于 0.05。

**Table 2.** Comparison of data between recurrent and non recurrent groups in the model group

**表 2.** 模型组中复发和未复发两组间资料比较

变量	总量(n = 321)	未早期复发 (n = 209)	早期复发 (n = 112)	Z/ $\chi^2$ 值	P 值
术中出血 mL, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )	150.00 (100.00, 300.00)	100.00 (100.00, 200.00)	200.00 (100.00, 425.00)	Z = -2.65	<0.01
间接胆红 $\mu\text{mol/L}$ , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )	11.80 (9.00, 15.46)	11.90 (9.22, 15.40)	11.78 (8.38, 15.66)	Z = -0.87	0.38
Child-pugh 肝功能分级, n (%)				$\chi^2 = 0.00$	1.00
A	313 (97.51)	204 (97.61)	109 (97.32)		
B	8 (2.49)	5 (2.39)	3 (2.68)		
是否复发, n (%)				$\chi^2 = 321.00$	<0.01
否	209 (65.11)	209 (100.00)	0 (0.00)		
是	112 (34.89)	0 (0.00)	112 (100.00)		
性别, n (%)				$\chi^2 = 4.59$	0.03
女	54 (16.82)	42 (20.10)	12 (10.71)		
男	267 (83.18)	167 (79.90)	100 (89.29)		

续表

年龄 > 50 岁, n (%)				$\chi^2 = 0.32$	0.57
否	80 (24.92)	50 (23.92)	30 (26.79)		
是	241 (75.08)	159 (76.08)	82 (73.21)		
甲胎蛋白 > 1000 ng/mL, n (%)				$\chi^2 = 1.59$	0.21
否	264 (82.24)	176 (84.21)	88 (78.57)		
是	57 (17.76)	33 (15.79)	24 (21.43)		
单细胞百分比 > 3%, n (%)				$\chi^2 = 1.00$	0.32
否	269 (83.80)	172 (82.30)	97 (86.61)		
是	52 (16.20)	37 (17.70)	15 (13.39)		
单细胞计数 > $0.1 \times 10^9/L$ , n (%)				$\chi^2 = 4.33$	0.04
否	283 (88.16)	190 (90.91)	93 (83.04)		
是	38 (11.84)	19 (9.09)	19 (16.96)		
淋巴细胞百分比 > 20%, n (%)				$\chi^2 = 4.71$	0.03
否	28 (8.72)	13 (6.22)	15 (13.39)		
是	293 (91.28)	196 (93.78)	97 (86.61)		
淋巴细胞计数 > $0.8 \times 10^9/L$ , n (%)				$\chi^2 = 0.15$	0.70
否	51 (15.89)	32 (15.31)	19 (16.96)		
是	270 (84.11)	177 (84.69)	93 (83.04)		
嗜碱性粒细胞百分比 > 1%, n (%)				$\chi^2 = 0.22$	0.64
否	298 (92.83)	193 (92.34)	105 (93.75)		
是	23 (7.17)	16 (7.66)	7 (6.25)		
嗜碱性粒细胞计数 > $0.8 \times 10^9/L$ , n (%)				$\chi^2 = 0.05$	0.83
否	307 (95.64)	199 (95.22)	108 (96.43)		
是	14 (4.36)	10 (4.78)	4 (3.57)		
嗜酸性粒细胞百分比 > 0.5%, n (%)				$\chi^2 = 0.18$	0.67
否	15 (4.67)	9 (4.31)	6 (5.36)		
是	306 (95.33)	200 (95.69)	106 (94.64)		
嗜酸性粒细胞计数 > $50 \times 10^6/L$ , n (%)				$\chi^2 = 0.28$	0.59
否	8 (2.49)	4 (1.91)	4 (3.57)		
是	313 (97.51)	205 (98.09)	108 (96.43)		
中性粒细胞百分比 > 42%, n (%)				$\chi^2 = 0.00$	0.97
否	17 (5.30)	11 (5.26)	6 (5.36)		
是	304 (94.70)	198 (94.74)	106 (94.64)		
中性粒细胞计数 > $2 \times 10^9/L$ , n (%)				$\chi^2 = 8.41$	<0.01
否	37 (11.53)	32 (15.31)	5 (4.46)		
是	284 (88.47)	177 (84.69)	107 (95.54)		

续表

乙肝感染, n (%)				$\chi^2 = 4.52$	0.03
否	33 (10.28)	27 (12.92)	6 (5.36)		
是	288 (89.72)	182 (87.08)	106 (94.64)		
乙肝病毒 DNA > 1000 IU/mL, n (%)				$\chi^2 = 6.54$	0.01
否	213 (66.36)	149 (71.29)	64 (57.14)		
是	108 (33.64)	60 (28.71)	48 (42.86)		
乙肝表面抗原, n (%)				$\chi^2 = 4.89$	0.03
阴性	41 (12.77)	33 (15.79)	8 (7.14)		
阳性	280 (87.23)	176 (84.21)	104 (92.86)		
乙肝前 S1 抗原, n (%)				$\chi^2 = 6.03$	0.01
阴性	54 (16.82)	43 (20.57)	11 (9.82)		
阳性	267 (83.18)	166 (79.43)	101 (90.18)		
乙肝 e 抗原, n (%)				$\chi^2 = 1.99$	0.16
阴性	87 (27.10)	62 (29.67)	25 (22.32)		
阳性	234 (72.90)	147 (70.33)	87 (77.68)		
谷氨酰基转移酶 > 32 U/L, n (%)				$\chi^2 = 13.69$	<0.01
否	235 (73.21)	167 (79.90)	68 (60.71)		
是	86 (26.79)	42 (20.10)	44 (39.29)		
肿瘤分化, n (%)				$\chi^2 = 5.69$	0.02
高分化	192 (59.81)	135 (64.59)	57 (50.89)		
中低分化	129 (40.19)	74 (35.41)	55 (49.11)		
肿瘤最大直径 > 5 cm, n (%)				$\chi^2 = 9.52$	<0.01
否	216 (67.29)	153 (73.21)	63 (56.25)		
是	105 (32.71)	56 (26.79)	49 (43.75)		
肿瘤数量 > 1, n (%)				$\chi^2 = 7.22$	<0.01
否	300 (93.46)	201 (96.17)	99 (88.39)		
是	21 (6.54)	8 (3.83)	13 (11.61)		
被膜侵犯, n (%)				$\chi^2 = 7.76$	<0.01
否	180 (56.07)	129 (61.72)	51 (45.54)		
是	141 (43.93)	80 (38.28)	61 (54.46)		
微血管侵犯, n (%)				$\chi^2 = 24.03$	<0.01
否	166 (51.71)	129 (61.72)	37 (33.04)		
是	155 (48.29)	80 (38.28)	75 (66.96)		
卫星结节, n (%)				$\chi^2 = 12.91$	<0.01
否	279 (86.92)	192 (91.87)	87 (77.68)		
是	42 (13.08)	17 (8.13)	25 (22.32)		



续表

肝硬化, n (%)				$\chi^2 = 3.32$	0.07
否	119 (37.07)	85 (40.67)	34 (30.36)		
是	202 (62.93)	124 (59.33)	78 (69.64)		
抗病毒治疗, n (%)				$\chi^2 = 1.18$	0.28
否	59 (18.38)	42 (20.10)	17 (15.18)		
是	262 (81.62)	167 (79.90)	95 (84.82)		
术后预防性介入, n (%)				$\chi^2 = 40.34$	<0.01
否	257 (80.06)	189 (90.43)	68 (60.71)		
是	64 (19.94)	20 (9.57)	44 (39.29)		
BCLC 分期, n (%)				$\chi^2 = 10.87$	<0.01
0	54 (16.82)	42 (20.10)	12 (10.71)		
A	256 (79.75)	164 (78.47)	92 (82.14)		
B	11 (3.43)	3 (1.44)	8 (7.14)		
CNLC 分期, n (%)				$\chi^2 = 5.56$	0.02
Ia + Ib	310 (96.57)	206 (98.56)	104 (92.86)		
II + III	11 (3.43)	3 (1.44)	8 (7.14)		
TNM 分期, n (%)				$\chi^2 = 7.22$	<0.01
T1	300 (93.46)	201 (96.17)	99 (88.39)		
T2	21 (6.54)	8 (3.83)	13 (11.61)		

注: Z: Mann-Whitney 检验,  $\chi^2$ : 卡方检验 M: 中位数,  $Q_1$ : 第 1 个四分位数,  $Q_3$ : 第 3 个四分位数。

### 3.1. Logistic 回归分析结果

通过单变量分析, 我们鉴定出了 18 个可能与早期复发相关的危险因素, 其中包括较大的肿瘤直径、较多的肿瘤数量以及微血管侵犯等(表 3)。接下来的多变量 logistic 回归分析显示, 微血管侵犯、BCLC 肿瘤分期、升高的谷氨酰基转移酶水平以及术后预防性介入治疗是早期复发的独立危险因素(表 4)。

基于多变量 logistic 回归分析的结果, 我们构建了一个预测早期复发的模型, 该模型纳入了四个独立的危险因素。ROC 曲线下面积(AUC)为 0.762 (95%置信区间: 0.707~0.818,  $P < 0.01$ ), 如图 1(b)所示, 表明该模型具备良好的鉴别能力。据此, 我们创建了相应的列线图, 以简化预测过程(见图 1(a))。

**Table 3.** Single factor logistic analysis results

**表 3.** 单因素 logistic 分析结果

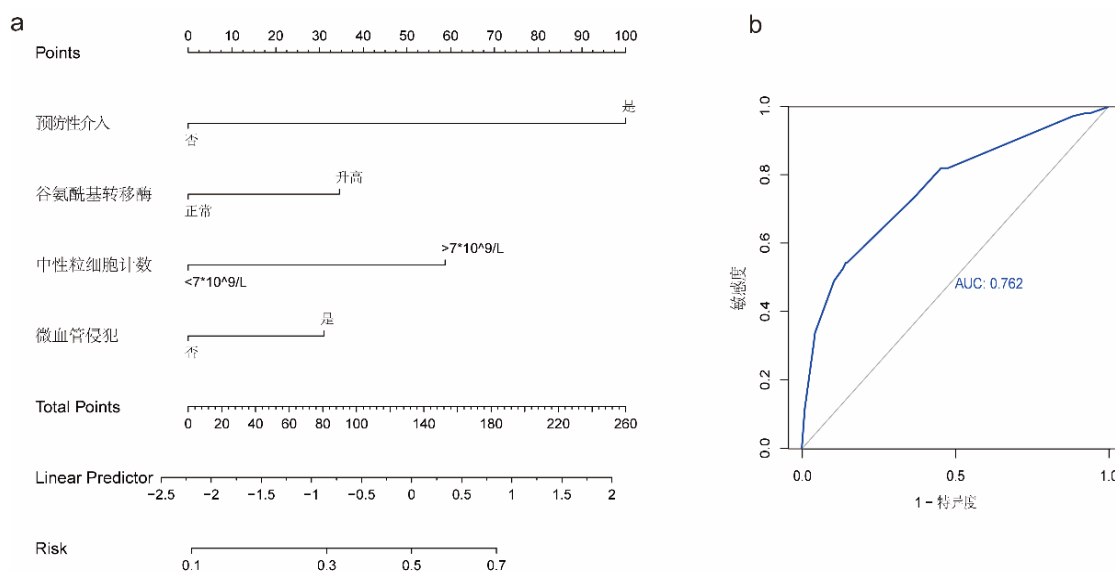
变量	Z 值	P 值	OR (95%置信区间)
术中出血量 mL	2.38	0.017	1.01 (1.01~1.01)
淋巴细胞百分比 > 42%	-2.12	0.034	0.43 (0.20~0.94)
单核细胞计数 > $0.6 \times 10^9/L$	2.05	0.040	2.04 (1.03~4.04)
中性粒细胞计数 > $7 \times 10^9/L$	2.73	0.006	3.87 (1.46~10.23)
有乙肝	2.06	0.039	2.62 (1.05~6.55)
乙肝 DNA > 1000 IU/mL	2.54	0.011	1.86 (1.15~3.01)

续表

乙肝表面抗原	2.16	0.031	2.44 (1.08~5.48)
乙肝前 S1 抗原阳性	2.40	0.016	2.38 (1.17~4.82)
谷氨酰基转移酶 > 32 U/L	3.64	<0.001	2.57 (1.55~4.28)
肿瘤最大直径 > 5 cm	3.06	0.002	2.12 (1.31~3.44)
肿瘤数目 > 1	2.56	0.010	3.30 (1.32~8.22)
有被膜侵犯	2.77	0.006	1.93 (1.21~3.07)
有微血管侵犯	4.81	<0.001	3.27 (2.02~5.30)
有卫星结节	3.46	<0.001	3.25 (1.67~6.32)
肿瘤中低分化	2.38	0.018	1.76 (1.10~2.81)
性别男	2.11	0.035	2.10 (1.05~4.17)
BCLC 分期			
A	1.92	0.055	1.96 (0.98~3.92)
B	2.97	0.003	9.33 (2.14~40.75)
有术后预防性介入	5.95	<.001	6.11 (3.37~11.11)

**Table 4.** Logistic multivariate regression  
**表 4.** Logistic 多因素回归

变量名称	P 值	OR	95% 置信区间	
			2.5%	97.5%
中性粒细胞计数升高	0.02	3.75	1.38	12.27
谷氨酰基转移酶升高	0.01	2.36	1.26	4.45
有微血管侵犯	0.04	1.89	1.03	3.47
有预防性介入治疗	<0.01	4.21	2.14	8.53



**Figure 1.** Logistic multiple factor regression model. (a) Logistic multifactor model column chart; (b) The ROC curve of the Logistic multifactor model

**图 1.** Logistic 多因素回归模型。(a) Logistic 多因素模型列线图; (b) Logistic 多因素模型 ROC 曲线

### 3.2. 逐步回归分析结果

我们对 Logistic 单因素回归分析有统计学意义的变量进行回归分析, 分别使用向前法、向后法以及向前向后法三种方法。向前法包含了上述提到的所有变量, 其结果显示在表 5 中, 相应的 AIC 值为 357.6。向后法产生的结果与向前向后法得到的结果一致, 纳入了诸如中性粒细胞计数、乙型肝炎表面抗体、乙型肝炎表面抗原、谷氨酰基转移酶、肿瘤直径、肿瘤数量、微血管侵犯、卫星结节以及术后预防性介入治疗等因素(表 6)。向后回归法的 AIC 值为 344.2。基于 AIC 信息准则, 我们选择了第二种方法建立最终的预测模型。该模型的 ROC 曲线如图 2 所示, ROC 曲线下的面积(AUC)为 0.726, 证实了模型具有一定的预测效力。

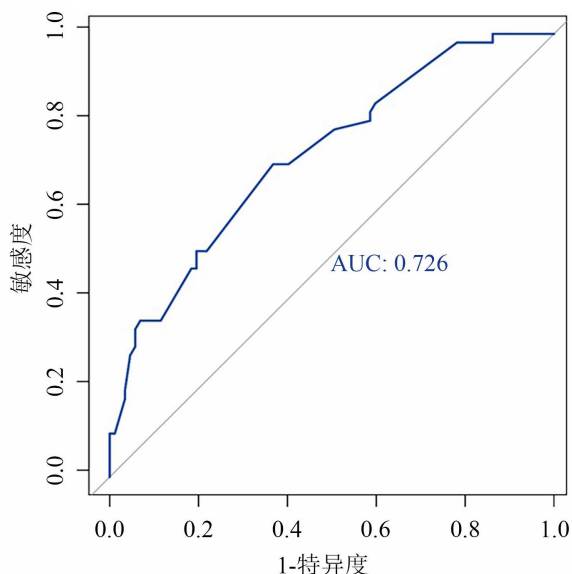


Figure 2. ROC curve of backward regression model  
图 2. 向后回归法模型 ROC 曲线

Table 5. Forward regression of included variables

表 5. 向前法回归入组变量

变量名称	P 值	OR	95%置信区间	
			2.5%	97.5%
出血量(mL)	0.90	1.00E+00	9.99E-01	1.00E+00
淋巴细胞计数增高	0.09	3.28E-01	8.50E-02	1.19E+00
单核细胞计数增高	0.59	1.45E+00	3.71E-01	5.53E+00
中性粒细胞增高	0.21	2.51E+00	6.52E-01	1.24E+01
有乙肝	0.88	7.46E-01	1.90E-02	3.60E+01
乙肝 DNA > 1000 IU/mL	0.20	1.90E+00	7.24E-01	5.12E+00
乙肝表面抗原阳性	0.65	2.37E+00	4.24E-02	7.87E+01
乙肝前 S1 抗原阳性	0.47	6.46E-01	1.96E-01	2.20E+00
乙酰胺基转移酶增高	0.91	9.42E-01	3.19E-01	2.67E+00
肿瘤最大直径 > 5 cm	0.22	1.88E+00	6.80E-01	5.21E+00
肿瘤数量 > 1	0.99	3.90E-08	NA	2.19E+52

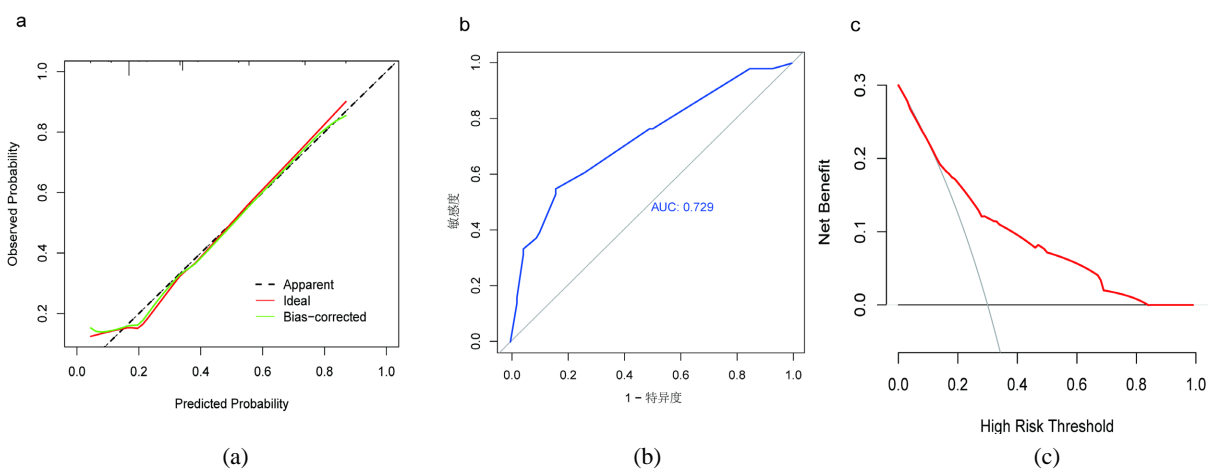
续表

有被膜侵犯	0.76	1.15E+00	4.53E-01	2.86E+00
有微血管侵犯	0.95	1.03E+00	3.70E-01	2.81E+00
有卫星结节	0.07	3.29E+00	9.24E-01	1.28E+01
肿瘤中低分化	0.62	7.89E-01	2.98E-01	2.02E+00
有预防性介入	0.00	8.59E+00	2.80E+00	3.00E+01
BCLC0 期	0.27	4.76E-01	1.28E-01	1.80E+00
BCLCA 期	0.99	3.62E+07	4.99E-21	7.33E+208

**Table 6.** Backward regression method for grouping variables  
**表 6.** 向后回归法入组变量

变量名称	P 值	OR	95% 置信区间	
			2.5%	97.5%
中性粒细胞计数增高	0.01	3.99	1.50	12.81
乙肝表面抗原阳性	0.08	2.33	0.93	6.41
乙肝 S1 前抗原阳性	0.05	2.39	1.04	5.90
谷氨酰基转移酶增高	0.00	2.56	1.41	4.68
肿瘤直径 > 5 cm	0.06	1.74	0.97	3.11
肿瘤数量 > 1	0.04	3.13	1.10	9.44
有微血管侵犯	0.01	2.11	1.21	3.71
有卫星结节	0.11	1.94	0.87	4.42
有预防性介入治疗	0.00	4.41	2.27	8.83

### 3.3. 模型验证结果



**Figure 3.** Model validation. (a) Correction curve of the model; (b) ROC curve of verification group; (c) DCA decision curve  
**图 3.** 模型验证。(a) 模型的矫正曲线; (b) 验证组的 ROC 曲线; (c) DCA 决策曲线

经过比较两种模型的接收者操作特征(ROC)曲线后, 我们确定了多变量 logistic 回归模型具有较高的

预测效能。该模型的校准曲线展示在图 3(a)中, 结果表明模型生成的预测值与实际观察值高度一致。我们进一步使用验证组数据来验证已建立的模型, 验证结果显示在图 3(b)中。ROC 曲线下的面积(AUC)为 0.726, 且 DCA 临床决策曲线也表明该模型具备良好的预测能力。

## 4. 讨论

肝细胞(HCC)患者在手术后 5 年内的复发率可高达 70%, 这被认为是影响 HCC 患者术后长期生存率的关键因素之一[4] [5] [8] [9] [10] [11] [12]。肿瘤直径是数量是当前多数肝癌分期系统公认的重要预后因素。然而, 在评估患者预后时, 术后病理指标的重要性不容忽视, 这些指标对预测疾病进展同样关键。微血管侵犯(MVI)作为肝细胞癌术后复发的高危因素已成为业内普遍的观点, 它反映了肿瘤的高侵袭性和转移倾向, 研究表明, MVI 阳性患者的复发率是 MVI 阴性患者的两倍[13] [14] [15] [16] [17]。

$\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT)位于细胞膜上, 能够催化细胞外谷胱甘肽[GSH]分解为氨基酸, 供细胞内 GSH 合成使用[18] [19]。GGT 不仅具有氧化还原活性, 还可以调节细胞内外的氧化还原平衡[20]。众多研究显示, GGT 在各种肿瘤中的表达水平升高, 且较高水平的 GGT 往往与不良预后相关。在肿瘤细胞中, GGT 的过表达可能通过提高细胞内 GSH 水平, 为肿瘤细胞提供生长优势, 从而促进肿瘤的发展[21]。此外, 中性粒细胞作为炎症反应中的关键应激细胞, 其与淋巴细胞的比值已被证实是评估 HCC 肿瘤分期和侵袭性的重要指标[22]。近年来, 随着单细胞测序计数的发展, 研究者对肿瘤免疫和肿瘤微环境的研究越来越深入, 中性粒细胞在促进 HCC 发展的作用也被人们所证实[23]。

尽管中国肝癌术后辅助治疗专家共识推荐对高风险 HCC 患者进行预防性经动脉化疗栓塞(TACE)治疗, 但是一些研究人员发现栓塞后缺氧可能刺激缺氧诱导因子  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ )和血管内皮生长因子(VEGF)的表达, 激活相关信号通路, 并诱发新血管生成, 形成有利于肿瘤生长的微环境, 这可能会促进肿瘤的生长、复发和转移[24]。我们的研究结果也表明, 术后预防性介入可能是复发的一个危险因素。虽然目前的研究尚未完全阐明预防性 TACE 对 HCC 患者复发的确切作用机制, 但这一发现提醒我们在采取此类治疗时应更为谨慎。

我们构建了一个基于术后介入治疗、术前中性粒细胞计数和术后病理指标的列线图。在训练集和验证集中, 该模型的接收者操作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.741 和 0.739, 其校准曲线显示预测结果与实际观测结果之间具有良好的一致性。

由于这项研究的回顾性设计, 尽管样本量较大, 但仍存在患者选择偏倚的可能性, 这可能会在一定程度上限制我们结论的广泛适用性。我们期待未来能有更多的大型、多中心、前瞻性研究来进一步验证我们的研究成果。

## 5. 结论

我们的预测列线图综合了术前临床数据和术后病理指标, 能够准确区分患者术后复发风险的不同等级。利用这一预测模型, 临床医生能够更精准地评估患者术后的复发风险, 并据此制定个性化的治疗方案, 这不仅有助于提高患者的生存率, 也能够改善他们的生活质量。

## 参考文献

- [1] Lee, S., Kang, T., Song, K., *et al.* (2021) Effect of Microvascular Invasion Risk on Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Surgery and Radiofrequency Ablation. *Annals of Surgery*, **273**, 564-571. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003268>
- [2] Endo, Y., Alaimo, L., Lima, H., *et al.* (2023) A Novel Online Calculator to Predict Risk of Microvascular Invasion in the Preoperative Setting for Hepatocellular Carcinoma Patients Undergoing Curative-Intent Surgery. *Annals of Surgical Oncology*, **30**, 725-733. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12494-0>

- [3] Kloeckner, R., Galle, P. and Bruix, J. (2021) Local and Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **73**, 137-149. <https://doi.org/10.1002/hep.31424>
- [4] Xie, D.-Y., Ren, Z.-G., Fan, J., Gao, Q. and Zhou, J. (2020) 2019 Chinese Clinical Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: Updates and Insights. *HepatoBiliary Surgery and Nutrition*, **9**, 452-463. <https://doi.org/10.21037/hbsn-20-480>
- [5] Portolani, N., Coniglio, A., Ghidoni, S., *et al.* (2006) Early and Late Recurrence after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Annals of Surgery*, **243**, 229-235. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000197706.21803.a1>
- [6] Yamamoto, Y., Ikoma, H., Morimura, R., *et al.* (2015) Optimal Duration of the Early and Late Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 1207-1215. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i4.1207>
- [7] Tabrizian, P., Jibara, G., Shrager, B., *et al.* (2015) Recurrence of Hepatocellular Cancer after Resection: Patterns, Treatments, and Prognosis. *Annals of Surgery*, **261**, 947-955. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000710>
- [8] Villanueva, A. (2019) Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>
- [9] Chan, A.W.H., Zhong, J.H., Berhane, S., *et al.* (2018) Development of Pre and Post-Operative Models to Predict Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection. *Journal of Hepatology*, **69**, 1284-1293. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.027>
- [10] Fu, X., Yang, Y. and Zhang, D. (2022) Molecular Mechanism of Albumin in Suppressing Invasion and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. *Liver International*, **42**, 696-709. <https://doi.org/10.1111/liv.15115>
- [11] Fattovich, G., Stroffolini, T., Donato, F. and Zagni, I. (2004) Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology*, **127**, S35-S50. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.014>
- [12] Moon, A.M., Singal, A.G. and Tapper, E.B. (2020) Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 2650-2666. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>
- [13] Mazzaferro, V., Llovet, J., Miceli, R., *et al.* (2009) Predicting Survival after Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma beyond the Milan Criteria: A Retrospective, Exploratory Analysis. *The Lancet Oncology*, **10**, 35-43. [https://doi.org/10.1016/S0084-3873\(09\)79540-9](https://doi.org/10.1016/S0084-3873(09)79540-9)
- [14] Pawlik, T.M., Delman, K.A., Vauthey, J.-N., *et al.* (2005) Tumor Size Predicts Vascular Invasion and Histologic Grade: Implications for Selection Of Surgical Treatment for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation*, **11**, 1086-1092. <https://doi.org/10.1002/lt.20472>
- [15] Onaca, N., Davis, G.L., Jennings, L.W., *et al.* (2009) Improved Results of Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, **15**, 574-580. <https://doi.org/10.1002/lt.21738>
- [16] Sheng, X., Ji, Y., Ren, G.-P., Lu, C.-L., Yun, J.-P., Chen, L.-H., *et al.* (2020) A Standardized Pathological Proposal for Evaluating Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study by LCPGC. *Hepatology International*, **14**, 1034-1047. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10111-4>
- [17] Isik, B., Gonultas, F., Sahin, T. and Yilmaz, S. (2020) Microvascular Venous Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Why Do Recurrences Occur? *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **51**, 1133-1136. <https://doi.org/10.1007/s12029-020-00487-9>
- [18] Wickham, S., West, M.B., Cook, P.F. and Hanigan, M.H. (2011) Gamma-Glutamyl Compounds: Substrate Specificity of Gamma-Glutamyl Transpeptidase Enzymes. *Analytical Biochemistry*, **414**, 208-214. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2011.03.026>
- [19] Bachhawat, A.K. and Kaur, A. (2017) Glutathione Degradation. *Antioxidants & Redox Signaling*, **27**, 1200-1216. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7136>
- [20] Bai, C., Zhang, M., Zhang, Y., He, Y., Dou, H., Wang, Z., *et al.* (2022) Gamma-Glutamyltransferase Activity (GGT) Is a Long-Sought Biomarker of Redox Status in Blood Circulation: A Retrospective Clinical Study of 44 Types of Human Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 8494076. <https://doi.org/10.1155/2022/8494076>
- [21] Corti, A., Belcastro, E., Dominici, S., Maellaro, E. and Pompella, A. (2020) The Dark Side of Gamma-Glutamyltransferase (GGT): Pathogenic Effects of an 'Antioxidant' Enzyme. *Free Radical Biology & Medicine*, **160**, 807-819. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.005>
- [22] Wong, L., Bozhilov, K., Hernandez, B., Kwee, S., Chan, O., Ellis, L., *et al.* (2019) Underlying Liver Disease and Advanced Stage Liver Cancer Are Associated with Elevated Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clinical and Molecular Hepatology*, **25**, 305-316. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.0004>
- [23] Geh, D., Leslie, J., Rumney, R., Reeves, H.L., Bird, T.G. and Mann, D.A. (2022) Neutrophils as Potential Therapeutic

Targets in Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **19**, 257-273.  
<https://doi.org/10.1038/s41575-021-00568-5>

- [24] Ader, I., Brizuela, L., Bouquerel, P., Malavaud, B. and Cuvillier, O. (2008) Sphingosine Kinase 1: A New Modulator of Hypoxia Inducible Factor 1alpha during Hypoxia in Human Cancer Cells. *Cancer Research*, **68**, 8635-8642.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0917>