



· 论 著 ·

# 超声造影联合临床和病理的列线图预测模型 评估肝细胞癌手术切除后早期复发风险

曹琨芃, 徐超丽, 王昕玥, 袁 亚, 束 华, 叶新华, 李 璐

南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)超声诊断科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的: 探讨术前超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)联合临床及病理学特征预测肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)手术切除后早期复发(early recurrence, ER)的效能。方法: 回顾并分析2019年10月—2021年11月于南京医科大学第一附属医院首次接受HCC手术切除术的患者资料。所有患者术前均接受常规超声及CEUS检查且术后病理学检查确诊为HCC。根据术后2年内是否复发分为ER组和无ER组。采用单因素分析比较不同分组的临床资料、常规超声特征、CEUS参数和病理学特征的差异。多因素logistic回归筛选独立危险因素。随后, 按照7:3随机分为训练集和验证集, 以构建CEUS-临床-病理联合风险预测模型, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)量化该模型的预测效能。最后将风险预测模型转化为列线图并验证其应用价值。结果: 共纳入136例患者。单因素及多因素分析结果表明, 甲胎蛋白、包膜、廓清时间、开始廓清时期、分化程度、微血管浸润、肝硬化程度差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ ), 其中廓清时间、微血管浸润是HCC手术切除术后患者ER的独立危险因素。CEUS-临床-病理联合风险预测模型训练集AUC为0.858; 验证集ROC曲线的AUC为0.903, 灵敏度为94.1%, 特异度为57.1%, 约登指数0.878。列线图预测模型在内部验证中表现出良好的校准度。结论: CEUS-临床-病理联合模型有助于临床监测HCC手术切除后高危人群ER风险, 从而及时干预以改善患者预后。

**[关键词]** 肝细胞癌; 超声造影; 手术切除; 早期复发; 列线图

中图分类号: R735.7; R445.1 文献标志码: A

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2025.02.006

**基金项目:** 江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)临床能力提升工程项目(JSPH-MB-2022-14)。

**利益冲突:** 作者声明无利益冲突。

**伦理批件:** 2023-SR-818。

**知情同意:** 有。

**引用本文:** 曹琨芃, 徐超丽, 王昕玥, 等. 超声造影联合临床和病理的列线图预测模型评估肝细胞癌手术切除后早期复发风险[J]. 肿瘤影像学, 34(2): 144-153.

**Funding:** The Clinical Capacity Enhancement Project of Jiangsu Provincial People's Hospital (the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University) (JSPH-MB-2022-14).

**Conflicts of interest:** authors declare no conflicts of interest.

**Ethical approval:** 2023-SR-818.

**Informed consent:** available.

**Cite this article:** CAO K P, XU C L, WANG X Y, et al. Nomogram prediction model of contrast-enhanced ultrasound combined with clinical and pathological features to evaluate the risk of early recurrence after surgical resection of hepatocellular carcinoma [J]. Oncoradiology, 34(2): 144-153.

**Nomogram prediction model of contrast-enhanced ultrasound combined with clinical and pathological features to evaluate the risk of early recurrence after surgical resection of hepatocellular carcinoma** CAO Kunpeng, XU Chaoli, WANG Xinyue, YUAN Ya, SHU Hua, YE Xinhua, LI Lu (Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: LI Lu E-mail: lilu20121339@163.com

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the efficiency of preoperative contrast-enhanced ultrasound (CEUS) combined with clinical and pathological features in predicting early recurrence (ER) after surgical resection of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** Patients who underwent initial surgical resection of HCC in the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University from October 2019 to November 2021 were retrospectively analyzed. All patients received preoperative routine ultrasound and CEUS, and were pathologically diagnosed with HCC after surgery. They were divided into ER group and non-ER group according to whether the recurrence occurred within two years after operation. Univariate analysis was used to compare the differences in clinical data,

conventional ultrasound characteristics, CEUS parameters, and pathologic features among the different subgroups. Independent risk factors were selected by multivariate logistic regression. Subsequently, the dataset was randomly divided into training and validation sets in a 7 : 3 ratio to develop a combined CEUS-clinic-pathology risk prediction model. The predictive efficacy of the model was quantified using the area under curve (AUC) of receiver operating characteristic (ROC) curve. Finally, the risk prediction model was transformed into a nomogram model and its application value was verified. **Results:** A total of 136 patients were included. The univariate analysis showed that alpha fetoprotein level, capsule, wash-out time, wash-out phase, differentiation grade, microvascular invasion (MVI), liver cirrhosis were significantly different between the two groups (all  $P < 0.05$ ), with the wash-out time, and MVI was the independent risk of ER in patients after surgical resection of HCC. The AUC of training set and validation set were 0.858 and 0.903, with the sensitivity of 94.1%, specificity of 57.1%, Youden index of 0.878 in validation set. The nomogram prediction model showed good calibration in internal validation. **Conclusion:** The combined model is useful to monitor the risk of ER in high-risk population after surgical resection of HCC, so that timely intervention can be made to improve patient prognosis.

[ **Key words** ] Hepatocellular carcinoma; Contrast-enhanced ultrasound; Surgical resection; Early recurrence; Nomogram

全球肿瘤流行病学最新数据<sup>[1]</sup>显示,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球常见的恶性肿瘤之一,在中国发病率和致死率均位列前五<sup>[1-3]</sup>。手术切除是HCC患者的主要治疗方式,但术后早期复发(early recurrence, ER)占30%~50%<sup>[4-5]</sup>。因此临床医师和患者共同面临的严峻问题是HCC治疗后ER率高、预后差,难以二次手术<sup>[6]</sup>。

相关研究<sup>[5]</sup>认为,肿瘤长径 $\geq 5$  cm、包膜不完整、微血管浸润(microvascular invasion, MVI)是ER的影响因素。常规超声显像及超声新技术因实时无辐射等优势已广泛运用到肝癌诊疗过程中<sup>[7]</sup>。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)相较常规超声的优势在于能更加真实地反映HCC病灶的微循环灌注,如肝脏影像报告和数据系统(Liver Imaging Reporting and Data System, LI-RADS)分级高、门脉期快速消退以及分化程度低的HCC表现出快进快出的CEUS特征,与HCC手术切除后ER相关,为临床医师提供了更多的肿瘤的异质特征信息<sup>[8-11]</sup>。

既往研究<sup>[12-14]</sup>多数联合年龄、性别和血清学水平构建HCC风险评估模型。而联合CEUS造影剂声诺维(SonoVue)和临床及病理学特征构建预测HCC手术切除后ER的模型报道甚少<sup>[15-16]</sup>。因此本研究采用回顾性研究方法,基于血清学水平等临床特征,根据术前常规超声和CEUS显示的肿瘤特征、术后病理探查的肝脏基础状态和MVI情况,寻找影响HCC切除术后ER

的危险因素,为临床制订精准治疗方案提供参考,进而改善患者的预后。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

回顾并分析2019年10月—2021年11月于南京医科大学第一附属医院首次接受HCC手术切除的患者资料。所有患者术前均接受常规超声及CEUS检查。根据术后2年内是否复发分为ER组和无ER组。纳入标准:①肿瘤为首次发现;②术前均接受常规超声及CEUS检查;③患者接受CEUS后2周内接受首次手术治疗,且手术前后未接受任何辅助治疗;④术后病理学检查确诊为HCC;⑤术前患者中国HCC分期为I期-III A期。排除标准:①临床及病理学资料缺乏;②不能达到R0切除(病灶被完整切除,在显微镜下切缘找不到癌细胞,肉眼或镜下均没有癌细胞残留);③患有其他肿瘤疾病;④患者失访或死亡。本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准(伦审号2023-SR-818)。所有患者在进行CEUS检查前均签署书面知情同意书。

收集患者的基本信息:年龄、性别、CEUS检查前1周的体重指数、术前3 d的空腹血清学指标:丙氨酸转氨酶、高尔基体蛋白73、甲胎蛋白、白蛋白、血小板。病理学分化等级(根据Edmonson-Steiner分为I级、II级、III级、IV级)、病理学大小、MVI(分为M0、M1、

M2<sup>[4]</sup> )、肝硬化程度(根据术后病理Laennec评分<sup>[17]</sup>分为无肝硬化、轻度肝硬化、中度肝硬化、重度肝硬化)。

## 1.2 仪器与方法

### 1.2.1 常规超声及CEUS图像采集及测量

采用意大利Esaote公司的MyLab Twice(腹部凸阵CA541探头,频率3~5 MHz)彩色多普勒超声诊断仪。当病灶数目超过1个时,选择最大直径的肿瘤作为观察对象。由2名有5年以上工作经验的高年资超声科医师检查并诊断,在二维图像上取肿瘤最大横切面,记录肿瘤位置、数目、超声最大径、包膜。CEUS全过程中显像深度、图像增益、声压均保持不变。造影剂均使用意大利Bracco公司生产的声诺维(SonoVue),与5 mL的生理盐水混合经肘静脉团注,随后追加注射生理盐水5 mL,嘱咐患者屏住呼吸以配合检查。根据2017年美国放射学会发布的CEUS LI-RADS标准,收集如下指标:开始增强时间、达峰时间、造影剂开始廓清时间(指造影剂注射后观察到病灶相对于肝实质开始清除的时间)、动脉期/门脉期/延迟期增强强度(高增强、等增强、低增强)、开始廓清时期[早期(注射造影剂后开始廓清时间<60 s)、晚期(注射造影剂后开始廓清时间≥60 s)]。

### 1.2.2 术后随访

术后第1个月及之后每3个月进行复查。复查项目为甲胎蛋白和肝脏常规超声检查。上述检查如有异常则进一步选择CEUS或腹部增强计算机断层成像(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)明确复发诊断。随访起点为手术日期,终点为HCC复发或手术后2年。HCC的ER定义为HCC手术切除后2年内再次发现HCC病灶,CEUS、增强CT或MRI等表现出新发HCC的典型影像学表现。

## 1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。采用组内相关系数对CEUS参数进行一致性检验后,计量资料采用Kolmogorov-Smirnov方法进行正态性检验:符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组

间比较采用两独立样本 $t$ 检验;不符合正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney非参数检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。将廓清时间、开始廓清时期这2个自变量进行共线性检验后,利用多因素logistic回归筛选出独立危险因素。按照7:3随机分为训练集和验证集,基于独立危险因素和高危因素构建CEUS-临床-病理联合风险预测模型。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,通过曲线下面积(area under curve, AUC)验证风险模型的诊断价值,计算灵敏度、特异度、约登指数。使用R语言4.2.2绘制列线图并校准来评价其临床应用价值。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 两组间临床特征的比较

本研究共纳入136例患者,年龄33~91岁,平均年龄( $60.63 \pm 10.34$ )岁,入组流程图见图1。组内相关系数为0.894( $P < 0.001$ ),该诊断试验的可重复性较好。本研究共有37例(27.2%)患者术后发生ER,99例(72.8%)患者术后未发生ER。单因素分析结果显示两组间甲胎蛋白差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),ER组与无ER组性别、年龄、体重指数、高尔基体蛋白73、丙氨酸转氨酶、白蛋白、血小板水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ,表1)。

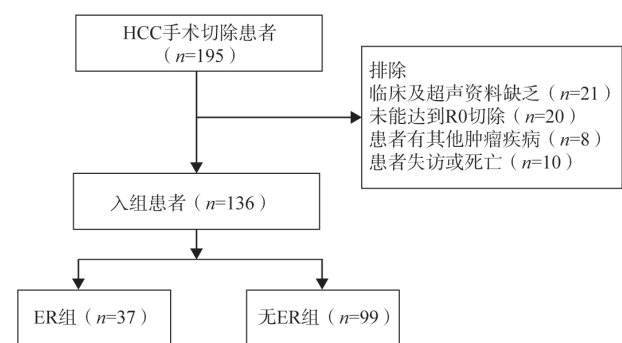


图1 研究对象纳入流程图

Fig.1 Flow chart for inclusion of participants

表1 ER组与无ER组间临床特征比较

Tab. 1 Comparison of clinical characteristics between the ER and non-ER groups

资料	无ER组 ( $n=99$ )	ER组 ( $n=37$ )	$n$ (%) 或 $M$ ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )	
			统计量	$P$ 值
性别			$\chi^2=0.193$	0.660
男性	74 (74.7)	29 (78.4)		
女性	25 (25.3)	8 (21.6)		
年龄/岁	61.16 ± 10.76	59.19 ± 9.11	$t=0.990$	0.324
体重指数/ ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )	24.01 (21.64, 26.94)	22.84 (21.56, 24.94)	$Z=-1.361$	0.174
高尔基体蛋白73/ ( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	89.88 (48.92, 123.40)	69.21 (54.05, 92.83)	$Z=-0.947$	0.343
甲胎蛋白/ ( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	7.64 (2.78, 84.22)	220.46 (15.98, 1 145.25)	$Z=-4.321$	<0.001
丙氨酸转氨酶/ ( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	25.90 (18.00, 42.90)	27.40 (17.65, 49.80)	$Z=-0.137$	0.891
白蛋白/ ( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	38.00 (35.70, 40.50)	38.40 (35.25, 41.00)	$Z=-0.108$	0.914
血小板计数 $\times 10^9/\text{L}^{-1}$	137.00 (105.00, 176.00)	119.00 (91.00, 148.00)	$Z=-1.846$	0.065

## 2.2 两组间常规超声及CEUS特征的比较

两组患者CEUS图像见图2、3。

单因素分析结果显示，两组间病灶包膜、CEUS廓清时间、开始廓清差异有统计学意义

(均 $P<0.05$ )；病灶部位、数目、超声病灶最大径、动脉期/门脉期/延迟期增强程度、开始增强时间、达峰时间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ , 表2、3)。

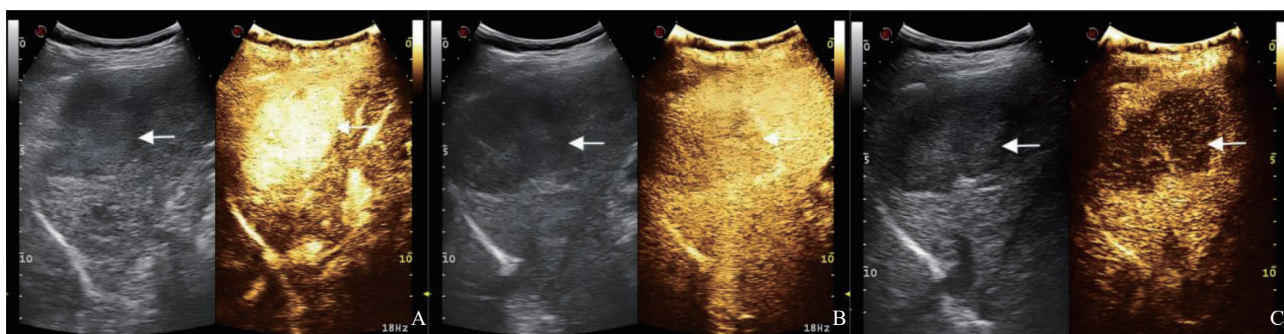


图2 患者发生ER术前CEUS检查图像

Fig. 2 Preoperative CEUS images of the patient (ER after surgical resection)

患者发生ER，术前CEUS检查提示肝S7段病灶(箭头所示)。A：动脉期呈均匀高增强；B：门脉期病灶开始廓清；C：延迟期病灶呈低增强。

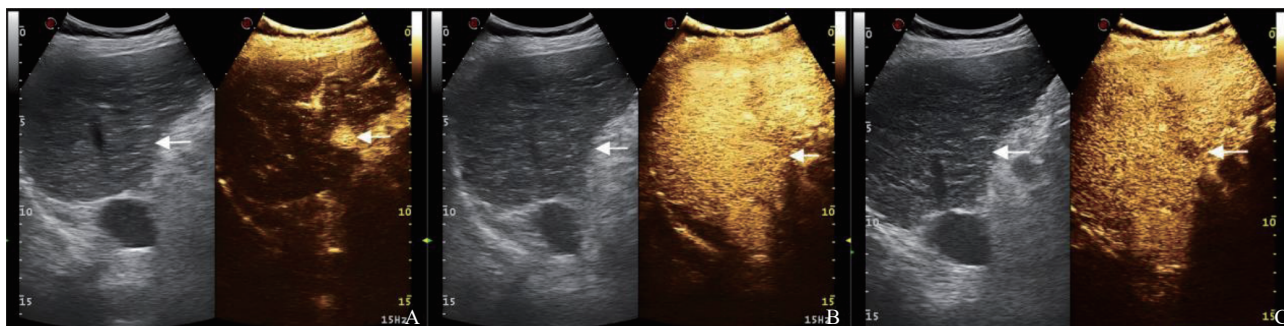


图3 患者未发生ER术前CEUS检查图像

Fig. 3 Preoperative CEUS images of the patient (no ER observed)

患者未发生ER，术前CEUS检查提示肝S6段包膜下可见1个等回声(箭头所示)。A：动脉期呈整体均匀高增强；B：门脉期造影剂无廓清，呈等增强；C：延迟期造影剂开始轻度廓清，呈轻度低增强。

表2 ER组与无ER组组间超声特征比较

Tab. 2 Comparison of ultrasound characteristics between ER group and non-ER group

资料	无ER组 (n=99)	ER组 (n=37)	n (%) 或M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	
			统计量	P值
病灶部位			$\chi^2=2.501$	0.286
左叶	26 (26.26)	5 (13.51)		
右叶	68 (68.69)	30 (81.08)		
左叶+右叶	5 (5.05)	2 (5.41)		
数目			$\chi^2=0.422$	0.516
单发	84 (84.85)	33 (89.19)		
多发	15 (15.15)	4 (10.81)		
超声最大径/mm	44.00 (31.00, 61.00)	38.00 (25.50, 69.00)	Z=-0.901	0.367
包膜			$\chi^2=5.861$	0.015
完整	95 (95.96)	31 (83.78)		
不完整	4 (4.04)	6 (16.22)		

表3 ER组与无ER组组间CEUS特征比较

Tab. 3 Comparison of CEUS characteristics between the ER and non-ER groups

资料	无ER组 (n=99)	ER组 (n=37)	n (%) 或M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	
			统计量	P值
动脉期强化强度			$\chi^2=2.230$	0.328
高增强	95 (95.96)	33 (89.19)		
等增强	3 (3.03)	3 (8.11)		
低增强	1 (1.01)	1 (2.70)		
门脉期强化强度			$\chi^2=0.124$	0.725
等增强	10 (10.10)	3 (8.11)		
低增强	89 (89.90)	34 (91.89)		
延迟期强化程度			$\chi^2=0.010$	0.920
低增强	96 (96.97)	36 (97.30)		
等增强	3 (3.03)	1 (2.70)		
开始廓清			$\chi^2=12.823$	<0.001
早期	11 (11.11)	14 (37.84)		
晚期	88 (88.89)	23 (62.16)		
开始增强时间/s	19.00 (15.00, 22.00)	17.50 (16.00, 20.00)	Z=-0.191	0.848
达峰时间/s	25.00 (21.00, 29.00)	23.00 (20.25, 29.00)	Z=-0.326	0.745
廓清时间/s	83.00 (66.00, 99.00)	61.50 (58.00, 68.00)	Z=-5.187	<0.001

### 2.3 两组间病理学特征比较

单因素分析结果显示分化程度、MVI分级、肝硬化程度在两组患者间差异有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），病理最大径在两组间差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ，表4）。

### 2.4 多因素回归分析结果、列线图构建及临床验证

将廓清时间、开始廓清时期这两个变量进行多重共线性检验，方差膨胀因子均小于10，不存在多重共线性。使用多因素logistic回归分析显示，CEUS廓清时间 [OR (95% CI) = 0.946 (0.904~0.991)， $P = 0.018$ ]、MVI [OR (95% CI) = 6.379 (1.058~38.456)， $P = 0.043$ ] 与HCC

手术切除后ER独立相关（表5）。

分别绘制各独立危险因素及风险模型的ROC曲线，并计算AUC。结果显示风险模型的训练集AUC为0.858，灵敏度为87.7%，特异度为60.0%，约登指数0.790。验证集ROC曲线的AUC为0.903，灵敏度为94.1%，特异度为57.1%，约登指数0.878（图4）。

纳入甲胎蛋白、包膜、廓清时间、开始廓清时期、MVI、分化程度、肝硬化程度构建列线图预测模型，并绘制列线图。纳入原始数据进行Bootstrap法进行重复抽样1 000次，采用校准曲线对该模型进行内部验证，结果显示该模型在临床评估方面有良好的应用价值（图5）。

表4 ER组与无ER组间病理学特征比较

Tab. 4 Comparison of pathological characteristics between the ER and non-ER groups

资料	无ER组 (n=99例)	ER组 (n=37例)	n (%) 或 M ( $P_{25}$ , $P_{75}$ )	
			统计量	P值
分化程度			$\chi^2=18.687$	<0.001
I级	5 (5.05)	0 (0.00)		
II级	63 (63.64)	12 (32.43)		
III级	30 (30.30)	21 (56.76)		
IV级	1 (1.01)	4 (10.81)		
病理最大径/mm	42.00 (25.00, 55.00)	33.50 (22.00, 50.00)	Z=-0.901	0.367
MVI			$\chi^2=12.826$	0.002
M0	67 (67.68)	20 (54.05)		
M1	28 (28.28)	8 (21.62)		
M2	4 (4.04)	9 (24.32)		
肝硬化程度			$\chi^2=20.929$	<0.001
无	42 (42.42)	5 (13.51)		
轻度	34 (34.34)	13 (35.14)		
中度	20 (20.20)	10 (27.03)		
重度	3 (3.03)	9 (24.32)		

表5 多因素logistic分析HCC切除术后ER的独立危险因素

Tab. 5 Independent risk factors for ER after HCC resection by multivariate logistic analysis

项目	回归系数	标准误	OR (95% CI)	P值
廓清时间	-0.055	0.023	0.946 (0.904~0.991)	0.018
MVI	1.853	0.917	6.379 (1.058~38.456)	0.043
常量	-18.385	16 677.876	—	0.999

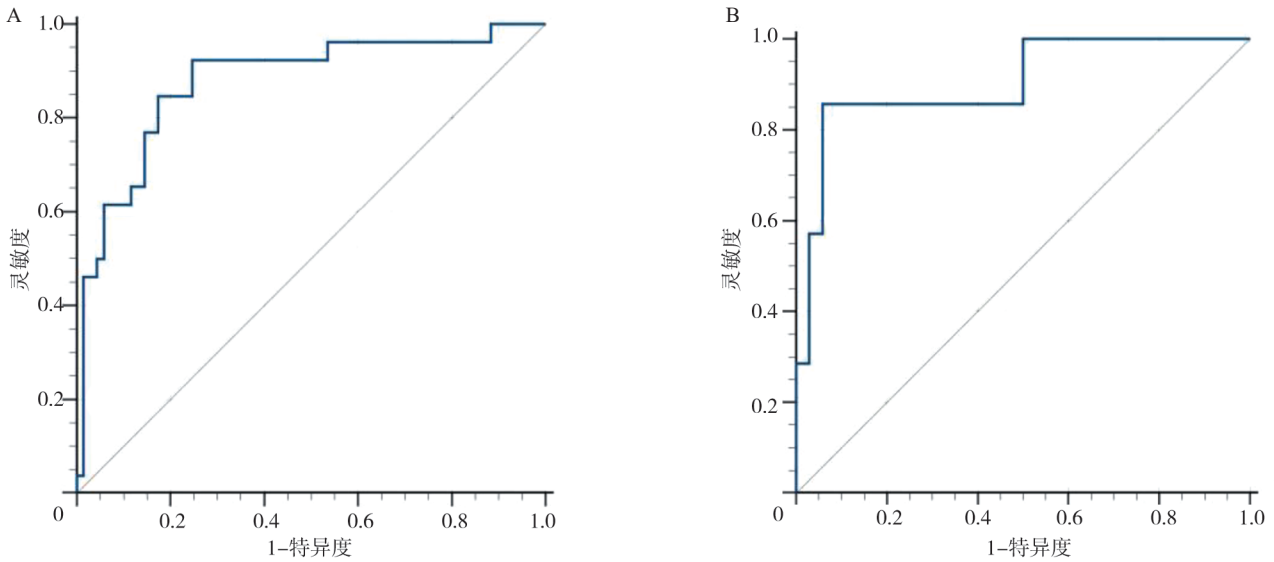


图4 CEUS-临床-病理联合模型ROC曲线

Fig. 4 ROC curves of the combined CEUS-clinical-pathological model

A: 训练集ROC曲线; B: 验证集ROC曲线。

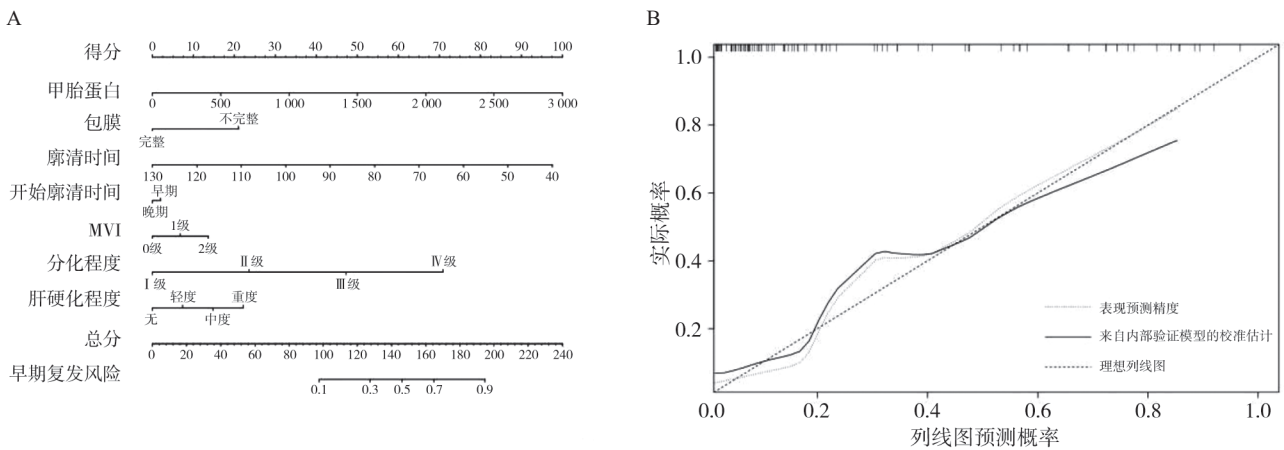


图5 CEUS-临床-病理列线图及校准曲线

Fig. 5 Nomogram and calibration curves of the CEUS-clinical-pathological model

A: 列线图预测模型; B: 列线图的校准曲线。

### 3 讨论

国际上对于HCC手术切除后ER风险分层的预测模型尚未达成共识, 使得临床工作者对患者预后缺乏精准判断, 从而影响了患者进一步的治疗<sup>[18]</sup>。大多数HCC复发评分软件未结合影像学检查, 对原发HCC病灶认识不全面<sup>[19]</sup>。目前多数研究通过CT和MRI检查评估HCC切除术后患者的预后情况, 应用CEUS技术预测HCC治疗后复

发的临床研究报道较少<sup>[20]</sup>。虽然增强CT和MRI的诊断效能较CEUS稍高, 但CT和MRI造影剂所致过敏和肝肾功能损害等不良反应较CEUS常见<sup>[21]</sup>。因此本研究旨在评估CEUS联合临床及病理学特征在HCC手术切除后的ER风险评估中的应用价值。结果表明CEUS-临床-病理联合模型在预测HCC手术切除后ER方面表现出良好的性能, 通过绘制列线图实现模型可视化, 有望作为HCC手术切除后预测ER的可靠辅助工具。

研究<sup>[22-23]</sup>表明“廓清时间”是HCC术后ER

的独立危险因素，本研究结果与之一致。声诺维造影剂是纯血池造影剂，其廓清与病灶的微循环灌注情况有关<sup>[24]</sup>。低/未分化HCC的肝动脉血供丰富，门静脉血供少，导致造影剂更快地从肝静脉排出，因此廓清比高分化和中分化的HCC快。本研究患者的病理学特征结果显示，发生ER的HCC大多数病理学分化程度低（病理学分化程度Ⅲ级和Ⅳ级占67.6%），其内肝动脉血供丰富，HCC内部的造影剂消退快，因此廓清时间较短；而未发生ER的HCC病理学分化程度高（病理学分化程度Ⅰ级和Ⅱ级占68.7%），肿瘤新生动脉尚不足，仍以门静脉供血为主，加之其内存在大量肝血窦，在门脉期和延迟期呈缓慢消退，甚至滞留，从而造成了廓清时间延长<sup>[23, 25]</sup>。

单因素分析示肝硬化是ER的高危因素，肝硬化在东亚地区最常见的病因是乙型肝炎病毒感染，这提示临床医师在进行术前准备时可选择积极抗病毒治疗，为患者创造一个稳定的肝脏内环境，尽量保留剩余肝功能<sup>[26-27]</sup>。2024年版原发性肝癌诊疗指南<sup>[4]</sup>也同样指出术前规范抗病毒治疗能有效地改善患者的肝功能，提高患者术后生存质量。现实中仍有一定数量的患者依从性差，未能意识到规范抗病毒的重要性，增加了肿瘤ER风险。因此规范的抗病毒治疗和定期超声检查随访对于肝炎HCC患者的预后至关重要<sup>[28]</sup>。

本研究结果显示，病理MVI阳性是ER的独立危险因素。MVI是指显微镜下肝癌细胞侵犯血管的现象，表现为肿瘤周围血管内存在转移性癌细胞栓塞，常见于HCC，并与病理高级别分化程度、血清甲胎蛋白水平升高息息相关<sup>[29]</sup>。虽然目前的金标准仍是通过手术标本确定MVI的存在，但已有许多学者在术前应用多种无创技术（影像学成像技术、新型血清标志物）来预测MVI的存在，并且逐步获得临床的应用<sup>[30-31]</sup>。尽管MVI阳性的HCC行手术切除术后早期的局部复发率高，但行术后经导管动脉化疗栓塞治疗能延长无进展生存期。因此MVI分级是ER和患者生存的关键因素，可用于帮助临床医师制订诊疗计划，选择合适的干预方式，为患者提供准确的预

后信息<sup>[32]</sup>。

高水平的高尔基体蛋白73和甲胎蛋白是HCC具有高侵袭能力的生物学标志。这类患者初发HCC时，部分微小病灶无法被影像学检查及时识别，造成了手术切除后的ER。本研究发现，甲胎蛋白越高提示肿瘤的侵袭性越强，若术前血清中甲胎蛋白含量越高，肿瘤进入血液形成MVI的可能性也越高。因此甲胎蛋白在鉴别肿瘤分化程度和预后方面有重要意义。临床医师可以通过观察甲胎蛋白的变化趋势来评估手术疗效，若患者术前甲胎蛋白 $>1\ 000\ \text{ng/mL}$ 则发生ER的风险极高<sup>[33]</sup>。

本研究的局限性：本研究是单中心回顾性研究，大多数患者患有慢性乙型肝炎，因此存在难以避免的选择偏倚，在未来的研究工作中，将使用多中心及外部数据来验证研究结果的普遍性和稳定性。后续工作中将通过影像组学或联合其他成像方式来更全面地预测复发风险。

综上所述，本研究建立了一个CEUS联合临床及病理学特征的列线图预测模型，辅助评估HCC手术切除后ER风险，有望以此为参考有效筛选出高危复发人群，为患者制订更精准的个体化治疗方案。

#### 第一作者：

曹琨芃（ORCID: 0009-0009-8833-4761），硕士。

#### 通信作者：

李璐（ORCID: 0009-0008-3029-4827），博士，主治医师，  
E-mail: lulu20121339@163.com。

#### 作者贡献声明：

曹琨芃：文章撰写，数据资料收集，数据统计分析；徐超丽：技术支持，获得基金支持；王昕玥：数据统计分析；袁亚：技术支持；束华：文献检索；叶新华：审阅，指导；李璐：修订，审校。

#### [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] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
- [3] ESLAM M, AHMED A, DESPRÉS J P, et al. Incorporating fatty liver disease in multidisciplinary care and novel clinical

- trial designs for patients with metabolic diseases [ J ] . *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(9): 743–753.
- [ 4 ] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南 (2024年版) [ J ] . *协和医学杂志*, 2024, 15(3): 532–559.  
Department of Medical Administration and Management, National Health Commission of the People's Republic of China. Clinical practice guideline for primary liver cancer (2024 edition) [ J ] . *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2024, 15(3): 532–559.
- [ 5 ] 王宗琰, 顾方明. 原发性肝癌术后复发的预防和治疗进展 [ J ] . *肝胆胰外科杂志*, 2022, 34(7): 394–398.  
WANG Z Y, GU F M. Progress in prevention and treatment of postoperative recurrence of primary liver cancer [ J ] . *J Hepatopancreatobiliary Surg*, 2022, 34(7): 394–398.
- [ 6 ] 左立平, 杜 鹏, 蒿保利, 等. 术前MRI标志物联合手术切缘预测HCC早期复发研究进展 [ J ] . *肿瘤影像学*, 2023, 32(3): 304–308.  
ZUO L P, DU P, SONG B L, et al. Research progress on preoperative MRI markers combined with surgical margins in predicting early recurrence of HCC [ J ] . *Oncoradiology*, 2023, 32(3): 304–308.
- [ 7 ] 韩 红, 陆 清, 范培丽, 等. 2023年中国肝病超声临床研究年度进展 [ J ] . *肿瘤影像学*, 2024, 33(4): 442–447.  
HAN H, LU Q, FAN P L, et al. Annual progress in ultrasound clinical research on liver diseases in China in 2023 [ J ] . *Oncoradiology*, 2024, 33(4): 442–447.
- [ 8 ] HUANG J Y, LI J W, LU Q, et al. Diagnostic accuracy of CEUS LI-RADS for the characterization of liver nodules 20 mm or smaller in patients at risk for hepatocellular carcinoma [ J ] . *Radiology*, 2020, 294(2): 329–339.
- [ 9 ] STROBEL D, JUNG E M, ZIESCH M, et al. Real-life assessment of standardized contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS algorithms (CEUS LI-RADS®/ESCUAP) in hepatic nodules in cirrhotic patients—a prospective multicenter study [ J ] . *Eur Radiol*, 2021, 31(10): 7614–7625.
- [ 10 ] SINGAL A G, LLOVET J M, YARCHOAN M, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma [ J ] . *Hepatology*, 2023, 78(6): 1922–1965.
- [ 11 ] DING J M, LONG L, ZHANG X, et al. Contrast-enhanced ultrasound LI-RADS 2017: comparison with CT/MRI LI-RADS [ J ] . *Eur Radiol*, 2021, 31(2): 847–854.
- [ 12 ] ÅSTRÖM H, NDEGWA N, HAGSTRÖM H. External validation of the Toronto hepatocellular carcinoma risk index in a Swedish population [ J ] . *JHEP Rep*, 2021, 3(5): 100343.
- [ 13 ] KIM H Y, LAMPERTICO P, NAM J Y, et al. An artificial intelligence model to predict hepatocellular carcinoma risk in Korean and Caucasian patients with chronic hepatitis B [ J ] . *J Hepatol*, 2022, 76(2): 311–318.
- [ 14 ] LEE H W, KIM S U, PARK J Y, et al. External validation of the modified PAGE-B score in Asian chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy [ J ] . *Liver Int*, 2019, 39(9): 1624–1630.
- [ 15 ] ZHANG H, HUO F D. Prediction of early recurrence of HCC after hepatectomy by contrast-enhanced ultrasound-based deep learning radiomics [ J ] . *Front Oncol*, 2022, 12: 930458.
- [ 16 ] LIU L F, DING Z L, ZHONG J H, et al. Contrast-enhanced ultrasound to monitor early recurrence of primary hepatocellular carcinoma after curative treatment [ J ] . *BioMed Res Int*, 2018, 2018(1): 8910562.
- [ 17 ] 吕采红, 宋 铮, 罗 婧, 等. P-I-R分型和Laennec分级与乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗后组织学和预后的关系 [ J ] . *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(3): 580–589.  
LYU C H, SONG Z, LUO J, et al. Association of P-I-R classification and Laennec grading with histology and prognosis after antiviral therapy in patients with hepatitis B cirrhosis [ J ] . *J Clin Hepatol*, 2023, 39(3): 580–589.
- [ 18 ] JI G W, ZHU F P, XU Q, et al. Radiomic features at contrast-enhanced CT predict recurrence in early stage hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study [ J ] . *Radiology*, 2020, 294(3): 568–579.
- [ 19 ] JIN J, JIANG Y, ZHAO Y L, et al. Radiomics-based machine learning to predict the recurrence of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [ J ] . *Acad Radiol*, 2024, 31(2): 467–479.
- [ 20 ] KONO Y, PISCAGLIA F, WILSON S R, et al. Clinical impact of CEUS on non-characterizable observations and observations with intermediate probability of malignancy on CT/MRI in patients at risk for HCC [ J ] . *Abdom Radiol (NY)*, 2024, 49(8): 2639–2649.
- [ 21 ] ZHANG L Q, KUANG S C, CHEN J B, et al. The role of preoperative dynamic contrast-enhanced 3.0-T MR imaging in predicting early recurrence in patients with early-stage hepatocellular carcinomas after curative resection [ J ] . *Front Oncol*, 2019, 9: 1336.
- [ 22 ] WANG Y B, LIAO J T, QI W J, et al. Predictive value of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection [ J ] . *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(5): 1042–1048.
- [ 23 ] 赖江琼, 徐超丽, 刘国安, 等. 肝细胞癌超声造影特征与其分化程度的关系 [ J ] . *中华医学超声杂志 (电子版)*, 2016, 13(4): 281–285.  
LAI J Q, XU C L, LIU G A, et al. Features of primary hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced ultrasonography: comparison with histologic differentiation [ J ] . *Chin J Med Ultrasound Electron Ed*, 2016, 13(4): 281–285.
- [ 24 ] ZHANG Q, LIANG X W, ZHANG Y F, et al. A review of contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® and Sonazoid™ in non-hepatic organs [ J ] . *Eur J Radiol*, 2023, 167: 111060.
- [ 25 ] 任佑祥, 凌文武, 罗 燕, 等. 超声造影预测肝细胞癌分化程度 [ J ] . *中国医学影像技术*, 2024, 40(8): 1199–1203.  
REN Y X, LING W W, LUO Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound for predicting differentiation degree of hepatocellular carcinoma [ J ] . *Chin J Med Imag Technol*, 2024, 40(8): 1199–1203.

- [ 26 ] TAKAHASHI M, MARUYAMA H, ISHIBASHI H, et al. Contrast-enhanced ultrasound with perflubutane microbubble agent: evaluation of differentiation of hepatocellular carcinoma [ J ] . AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(2): W123-W131.
- [ 27 ] BRUIX J, CHAN S L, GALLE P R, et al. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: an EASL position paper [ J ] . J Hepatol, 2021, 75(4): 960-974.
- [ 28 ] DIETRICH C F, NOLSØE C P, BARR R G, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the liver-update 2020 WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS [ J ] . Ultrasound Med Biol, 2020, 46(10): 2579-2604.
- [ 29 ] 李森晴, 毛绍雨, 黄炎清, 等. 乙型肝炎相关性原发性肝癌经导管肝动脉化疗栓塞术后早期复发情况及危险因素分析 [ J ] . 肿瘤基础与临床, 2023, 36(3): 209-212.
- LI M Q, MAO S Y, HUANG Y Q, et al. Analysis of risk factors for early recurrence of hepatitis B-associated primary hepatic cancer after transcatheter arterial chemoembolization [ J ] . J Basic Clin Oncol, 2023, 36(3): 209-212.
- [ 30 ] ERSTAD D J, TANABE K K. Prognostic and therapeutic implications of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [ J ] . Ann Surg Oncol, 2019, 26(5): 1474-1493.
- [ 31 ] XU X, ZHANG H L, LIU Q P, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma [ J ] . J Hepatol, 2019, 70(6): 1133-1144.
- [ 32 ] 韩红, 丁红, 季正标, 等. 联合微血流成像的超声多模态检查对肝细胞肝癌微血管侵犯的预测研究 [ J ] . 中国超声医学杂志, 2021, 37(4): 428-431.
- HAN H, DING H, JI Z B, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with multimodal ultrasonic examination including microflow imaging [ J ] . Chin J Ultrasound Med, 2021, 37(4): 428-431.
- [ 33 ] YANG L, GU D S, WEI J W, et al. A radiomics nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [ J ] . Liver Cancer, 2019, 8(5): 373-386.

(收稿日期: 2025-12-10 修回日期: 2025-02-12)

## 《中国癌症杂志》2025年征订启事

《中国癌症杂志》1991年创刊,是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤类学术期刊。名誉主编为汤钊猷、曹世龙教授,主编为沈镇宙教授。其宗旨是“服务读者,成就作者”。

《中国癌症杂志》为中文核心期刊(《中文核心期刊要目总览(2020年版)》收录)、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊,并被国内其他多家大型数据库收录。国际上,《中国癌症杂志》目前被荷兰Scopus数据库、DOAJ数据库、波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》(CA)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)以及WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录。

《中国癌症杂志》主要报道国内外肿瘤学领域前沿的研究内容,包括肿瘤的临床医学、基础医学、流行病学等。开设栏目包括专家述评与专题论著、论著、综述、论著选登、个案报道、指南与共识等。

《中国癌症杂志》为月刊, A4开本, 80页, 铜版纸(随文彩图)印刷, 每月30日出版, 单价30元, 全年360元。国际标准连续出版物号(ISSN) 1007-3639, 国内统一连续出版物号(CN) 31-1727/R, 邮发代号4-575, 读者可在当地邮政局订阅。

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编: 200032

电 话: (021)64188274; (021)64175590转83574

网 址: www.china-oncology.com

电子邮箱: zgazzz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部