

列线图预测肝细胞癌合并门静脉癌栓预后

魏天桐¹, 梁保丽², 刘慧敏³, 姚鹏⁴ (1.首都医科大学附属北京朝阳医院 感染管理办公室, 北京 100043; 2.河北医科大学第三医院 中医科, 石家庄 050051; 3.首都医科大学附属北京地坛医院 中西医结合中心, 北京 100015; 4.首都医科大学附属北京朝阳医院 感染与肝病科, 北京 100043)

摘要: **目的** 构建可用于预测肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 合并门静脉癌栓 (portal vein tumor thrombus, PVTT) 患者预后的列线图风险模型。 **方法** 回顾性纳入2010年1月至2019年12月河北医科大学第三医院收治的316例HCC合并PVTT患者为研究对象, 采用随机数字表法按照7:3分为建模组 (224例) 和验证组 (92例)。收集患者一般资料包括年龄、性别、肝癌家族史、吸烟史、饮酒史等。实验室指标包括白细胞计数 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血红蛋白 (hemoglobin, HGB)、血小板计数 (platelet count, PLT)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、白蛋白 (albumin, ALB)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、 γ -谷氨酰转氨酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、肌酐 (creatinine, Cr)、凝血酶原活动度 (prothrombin, PTA)、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)、甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 和C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)。采用单因素和多因素Cox回归分析HCC合并PVTT患者1年病死的影响因素, 绘制列线图模型、BCLC分期、MELD、Child-Pugh评分、ALBI分级预测患者预后的受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线, 利用R软件建立预测患者预后的列线图模型, 并验证模型的区分度与一致性。 **结果** 腹水 ($HR = 1.46$, 95%CI: 1.07~1.99)、上消化道出血 ($HR = 2.54$, 95%CI: 1.62~3.99)、 $PLT > 100 \times 10^9/L$ ($HR = 1.53$, 95%CI: 1.11~2.11)、 $ALT > 50 U/L$ ($HR = 1.41$, 95%CI: 1.00~2.08)、 $TBil > 18.8 \mu mol/L$ ($HR = 1.61$, 95%CI: 1.13~2.29)、 $AFP > 400 \mu g/L$ ($HR = 1.49$, 95%CI: 1.07~2.07)、 $CRP > 5 mg/L$ ($HR = 2.85$, 95%CI: 1.72~4.72) 是HCC合并PVTT患者预后的独立危险因素 (P 均 < 0.05)。建模组和验证组列线图模型的ROC曲线下面积分别为0.787 (95%CI: 0.713~0.860) 和0.840 (95%CI: 0.740~0.940), 差异无统计学意义 ($z = -0.842$, $P = 0.4$)。建模组、验证组列线图的ROC曲线下面积均显著优于MELD评分 ($z = 4.012$, $P < 0.01$; $z = 2.569$, $P < 0.01$)、ALBI分级 ($z = 5.333$, $P < 0.01$; $z = 3.562$, $P < 0.01$)、Child-Pugh评分 ($z = 4.596$, $P < 0.01$; $z = 3.056$, $P < 0.01$) 及BCLC分期 ($z = 5.206$, $P < 0.01$; $z = 4.392$, $P < 0.01$)。 **结论** 以腹水、上消化道出血、PLT、ALT、TBil、AFP和CRP 7个关键因素构建的列线图模型在预测HCC合并PVTT患者预后方面具有一定价值。

关键词: 肝细胞癌; 门静脉癌栓; 列线图; 预后

Nomogram on predicting the prognosis of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus

Wei Tiantong¹, Liang Baoli², Liu Huimin³, Yao Peng⁴ (1. Office of Infection Management, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China; 2. Department

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.007

基金项目: 首都卫生发展科研专项基金资助 (2016-4-2172)

通讯作者: 姚鹏 Email: pyao1@sohu.com

of Traditional Chinese Medicine, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; 3.Integrated Centre of Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 4.Department of Infectious Diseases, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China)

Abstract: Objective To construct a nomogram risk model that can be used to predict the prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) patients with portal vein tumor thrombus (PVTT). **Methods** Total of 370 HCC patients with PVTT in the Third Hospital of Hebei Medical University from January 2010 to December 2019 were retrospectively involved and divided into training set (224 cases) and test set (92 cases) according to the randomization principle of 7 : 3. The clinical data including age, gender, family history of liver cancer, history of smoking and drinking were collected. Laboratory indicators included white blood cell (WBC), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), hemoglobin (HGB), platelet count (PLT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), albumin (ALB), lactate dehydrogenase (LDH), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), creatinine (Cr), prothrombin (PTA), international normalized ratio (INR), alpha-fetoprotein (AFP) and C-reactive protein (CRP). Univariate and multivariate Cox regression were used to analyze the factors affecting 1-year mortality of HCC patients with PVTT, R software was used to build and verify the nomogram mode. Receiver operator characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predict value of the nomogram model, BCLC stage, MELD score, Child-Pugh score, and ALBI grade. **Results** Ascites ($HR = 1.46$, 95% CI : 1.07~1.99), upper gastrointestinal bleeding ($HR = 2.54$, 95% CI : 1.62~3.99), $PLT > 100 \times 10^9/L$ ($HR = 1.53$, 95% CI : 1.11~2.11), $ALT > 50 U/L$ ($HR = 1.41$, 95% CI : 1.00~2.08), $TBil > 18.8 \mu mol/L$ ($HR = 1.61$, 95% CI : 1.13~2.29), $AFP > 400 \mu g/L$ ($HR = 1.49$, 95% CI : 1.07~2.07) and $CRP > 5 mg/L$ ($HR = 2.85$, 95% CI : 1.72~4.72) were independent risk factors for the prognosis of HCC patients with PVTT ($P < 0.05$). The area under ROC curve of nomogram model in model group and verification group based on the above seven factors were 0.787 (95% CI : 0.713~0.860) and 0.840 (95% CI : 0.740~0.940), respectively, the difference was not statistically significant ($z = -0.842$, $P = 0.4$). The area under ROC curve of nomogram model in model group and verification group were significantly higher than those of MELD scores ($z = 4.012$, $P < 0.01$; $z = 2.569$, $P < 0.01$), ALBI grade ($z = 5.333$, $P < 0.01$; $z = 3.562$, $P < 0.01$), Child-Pugh score ($z = 4.596$, $P < 0.01$; $z = 3.056$, $P < 0.01$) and BCLC stage ($z = 5.206$, $P < 0.01$; $z = 4.392$, $P < 0.01$). **Conclusions** The column line graph constructed by 7 key factors, including ascites, upper gastrointestinal bleeding, PLT, ALT, TBil, AFP and CRP was valuable in predicting the risk of prognosis in HCC patients with PVTT.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Portal vein tumor thrombus; Nomogram; Prognosis

原发性肝癌位居我国最常见恶性肿瘤第6位,也是世界上癌症相关死亡的第3大原因。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌患者的80%以上。据统计,2020年全球HCC新发病例达905677例,其中死亡830180例,仅中国就占新发病例和死亡病例总数的一半左右^[1]。在我国,HCC患者合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)的比例高达44%~62.2%^[2],PVTT的发生与门静脉血供、生理功能和解剖位置密切相关,作为一种复杂的

解剖学和临床状况,HCC合并PVTT患者的生存期从5个月到5年不等,存在较大差异^[3]。因此,在治疗过程中怎样精确地判断预后从而选择最佳的治疗方案对HCC合并PVTT患者非常重要。

对于临床疾病的管理和治疗决策,建立一个直观、简便、准确的预测模型可提升疾病治疗水平,降低患者病死率。尽管一些分期模型已应用于肿瘤分类以选择合适的治疗方式,如BCLC分期^[4]、MELD^[5]、Child-Pugh评分、ALBI分级^[6],但是这些模型均无法

评估HCC合并PVTT患者的生存预后。因此,寻找能有效评估HCC合并PVTT患者个体预后的预测模型是亟需解决的问题。列线图是一个较直观的图形预测模型,可较准确和个性化地预测预后风险,有助于患者临床管理的决策,如确定其预后风险增加,可有针对性地治疗及管理,最终改善治疗效果,使患者受益^[7]。本研究的目的是分析、筛选HCC合并PVTT患者预后的独立风险因素,以建立个性化预后风险预警模型,促进对HCC合并PVTT患者预后的预测和治疗方法的选择,从而改善HCC患者的预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2010年1月至2019年12月河北医科大学第三医院收治的316例HCC合并PVTT患者,采用随机数字表法按照7:3分为建模组(224例)和验证组(92例)。其中建模组用于拟合预测HCC合并PVTT患者生存的列线图模型,验证组用于对构建模型的预测能力进行评估。本研究方案经医院伦理委员会审核通过,伦理批准号:京地伦科字〔2018〕第(028)-02号。

1.2 诊断标准

1.2.1 HCC 依据《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》^[8](该规范中的“肝癌”指HCC),HCC是通过组织学和放射学检查而确定。对手术切除的肝脏占位性病变和转移性病变的标本进行组织学检查是确诊HCC的金标准;HCC的放射学诊断标准:根据一项影像学检查显示的肝脏占位具有典型的肝癌特征,且结节直径 > 2 cm患者即诊断为HCC;如果结节直径为1~2 cm,只有当两次影像学检查结果一致时才可诊断HCC。

1.2.2 PVTT 根据《肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2018年版)》^[9],随访过程中发现CT或MRI显示癌栓且符合HCC的影像学标准:①超声提示血管内栓子和主瘤灶的回声相似呈低回声;②CT增强扫描提示血管内可见低密度充盈缺损;③MRI增强示血管内充盈缺损,满足1条及以上即可诊断PVTT。

1.2.3 门静脉血栓 依据我国《肝硬化门静脉血栓管

理专家共识》(2020年,上海)^[10],随访过程中发现彩色多普勒超声、CT或MRI显示血栓的影像学标准:①多普勒超声诊断门静脉血栓表现为管腔内高回声或等回声填充物;②CT或MRI显示门静脉血栓表现为门静脉管腔内充盈缺损。

1.3 纳入及排除标准 纳入标准:①符合HCC诊断标准;②年龄18~75岁,性别不限;③发生PVTT。排除标准:①继发性肝癌患者或合并其他肿瘤;②合并心、脑、肺、肾等重要脏器严重疾病伴功能不全者;③孕妇及哺乳期女性;④合并严重精神疾病患者;⑤经彩色多普勒检查或腹部多排螺旋CT确诊为门静脉血栓;⑥临床资料、相关检查结果不完整者。所有患者自入组时随访至48周;终点事件定义为因疾病导致的死亡,患者入组流程见图1。

1.4 数据收集 收集患者一般资料包括年龄、性别、肝癌家族史、吸烟史、饮酒史等。实验室指标包括白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板计数(platelet count, PLT)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、肌酐(creatinine, Cr)、凝血酶原活动度(prothrombin, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

1.5 统计学处理 所有统计分析采用R 4.1.0软件进行统计学分析。年龄为正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,INR和MELD评分为非正态分布的计量资料,以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。性别、吸烟史、饮酒史、高血压等为计数资料,以例数或百分数表示,两组间比较采用Pearson χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验

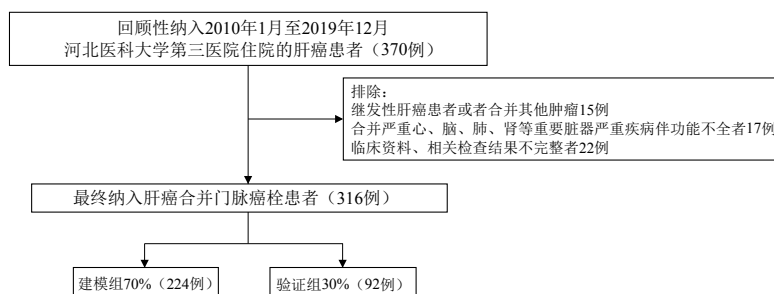


图1 患者入组流程图

或Fisher确切概率法。采用单因素和多因素Cox回归分析HCC合并PVTT患者1年病死的影响因素。模型区分度用C指数表示,一致性采用校准曲线呈现。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线评价列线图模型、BCLC分期、MELD、Child-Pugh评分及ALBI分级对预后的预测价值。

2 结果

2.1 基线资料 本研究共纳入HCC合并PVTT患者316例,

建模组224例,验证组92例。建模组和验证组的患者年龄、性别、个人史、肿瘤学特征、治疗方式和实验室指标如血常规、肝功能、凝血功能等基线资料差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

2.2 典型病例MRI表现 HCC合并PVTT患者腹部MRI T2WI肝右叶病变区呈高信号,PVTT呈软组织信号,与肝内病变分界不清(图2A);T1WI增强扫描动脉期,肝实质灌注增高,PVTT可见强化(图

表1 建模组和验证组 HCC 合并 PVTT 患者的基线资料

项目	建模组 (224例)	验证组 (92例)	统计量值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.8 \pm 10.7	54.8 \pm 9.9	$t = 0.753$	0.452
男/女 (例)	187/37	73/19	$\chi^2 = 0.764$	0.382 ^c
肝癌家族史 (有/无, 例)	13/211	2/90	$\chi^2 = 1.182$	0.277 ^a
吸烟史 (有/无, 例)	117/107	40/52	$\chi^2 = 1.999$	0.157 ^c
饮酒史 (有/无, 例)	106/118	41/51	$\chi^2 = 0.199$	0.655 ^c
高血压 (有/无, 例)	55/169	21/71	$\chi^2 = 0.107$	0.744 ^c
糖尿病 (有/无, 例)	30/194	13/79	$\chi^2 = 0.030$	0.862 ^c
高脂血症 (有/无, 例)	25/199	4/88	$\chi^2 = 3.632$	0.057 ^c
腹水 (有/无, 例)	131/93	60/32	$\chi^2 = 1.237$	0.266 ^c
上消化道出血 (有/无, 例)	25/199	9/83	$\chi^2 = 0.129$	0.719 ^c
门脉高压 (有/无, 例)	61/163	25/67	$\chi^2 = 0.000$	0.992 ^c
病因 [例 (%)]				
HBV	187 (83.5)	82 (89.1)	$\chi^2 = 2.797$	0.362 ^b
HCV	1 (0.4)	1 (1.1)		
酒精	34 (15.2)	9 (9.8)		
其他	2 (0.9)	0 (0)		
肿瘤数目 [例 (%)]				
单个	79 (35.3)	30 (32.6)	$\chi^2 = 0.204$	0.651 ^c
≥ 2 个	145 (64.7)	62 (67.4)		
肿瘤大小 [例 (%)]				
< 5 cm	89 (39.7)	35 (38.0)	$\chi^2 = 0.078$	0.780 ^c
≥ 5 cm	135 (60.3)	57 (62.0)		
WBC [例 (%)]				
$< 4 \times 10^9/L$	80 (35.7)	35 (38.0)	$\chi^2 = 0.704$	0.703 ^c
$(4 \sim 10) \times 10^9/L$	126 (56.2)	52 (56.5)		
$> 10 \times 10^9/L$	18 (8.0)	5 (5.4)		
NLR [例 (%)]				
≤ 1.86	58 (25.9)	24 (26.1)	$\chi^2 = 0.001$	0.971 ^c
> 1.86	166 (74.1)	68 (73.9)		
HGB [例 (%)]				
≤ 120 g/L	94 (42.0)	49 (53.3)	$\chi^2 = 3.359$	0.067 ^c
> 120 g/L	130 (58.0)	43 (46.7)		
PLT [例 (%)]				
$\leq 100 \times 10^9/L$	115 (51.3)	50 (54.3)	$\chi^2 = 0.237$	0.627 ^c
$> 100 \times 10^9/L$	109 (48.7)	42 (45.7)		
ALT [例 (%)]				
≤ 50 U/L	129 (57.6)	56 (60.9)	$\chi^2 = 0.289$	0.591 ^c
> 50 U/L	95 (42.4)	36 (39.1)		
AST [例 (%)]				
≤ 40 U/L	37 (16.5)	16 (17.4)	$\chi^2 = 0.036$	0.850 ^c
> 40 U/L	187 (83.5)	76 (82.6)		
TBil [例 (%)]				
≤ 18.8 $\mu\text{mol/L}$	68 (30.4)	21 (22.8)	$\chi^2 = 1.828$	0.176 ^c
> 18.8 $\mu\text{mol/L}$	156 (69.6)	71 (77.2)		

续表 1

项目	建模组 (224例)	验证组 (92例)	统计量值	P值
ALB [例 (%)]				
≤ 40 g/L	192 (85.7)	85 (92.4)	$\chi^2 = 2.687$	0.101 ^c
> 40 g/L	32 (14.3)	7 (7.6)		
LDH [例 (%)]				
≤ 250 U/L	176 (78.6)	68 (73.9)	$\chi^2 = 0.804$	0.370 ^c
> 250 U/L	48 (21.4)	24 (26.1)		
GGT [例 (%)]				
≤ 60 U/L	38 (17.0)	20 (21.7)	$\chi^2 = 0.992$	0.319 ^c
> 60 U/L	186 (83.0)	72 (78.3)		
PTA [例 (%)]				
≤ 70%	100 (44.6)	43 (46.7)	$\chi^2 = 0.116$	0.734 ^c
> 70%	124 (55.4)	49 (53.3)		
INR [$M(p_{25}, p_{75})$]	1.2 (1.1, 1.3)	1.2 (1.1, 1.3)	$U = 9766.5$	0.466
AFP [例 (%)]				
≤ 400 μg/L	101 (45.1)	47 (51.1)	$\chi^2 = 0.942$	0.332 ^c
> 400 μg/L	123 (54.9)	45 (48.9)		
CRP [例 (%)]				
≤ 5 mg/L	44 (19.6)	17 (18.5)	$\chi^2 = 0.057$	0.812 ^c
> 5 mg/L	180 (80.4)	75 (81.5)		
治疗方式 [例 (%)]				
保守治疗	111 (49.6)	40 (43.5)	$\chi^2 = 1.363$	0.506 ^c
微创治疗	106 (47.3)	50 (54.3)		
手术切除	7 (3.1)	2 (2.2)		
BCLC分期 (C期/D期)	175/49	77/15	$\chi^2 = 1.25$	0.263 ^c
MELD评分	6.8 (4.2, 9.9)	7.4 (4.2, 11.1)	$U = 9737$	0.442
Child-Pugh分级 (A/B/C, 例)	68/107/49	21/56/15	$\chi^2 = 4.483$	0.106 ^c
ALBI分级 (I/II/III, 例)	30/140/54	5/67/20	$\chi^2 = 4.947$	0.084 ^c

注: ^a 为连续校正 χ^2 检验; ^b 为 Fisher 确切概率法; ^c 为 Pearson χ^2 检验。

2B); 增强扫描门脉期门静脉广泛癌栓, 呈铸型改变, 癌栓可见强化(图2C); DWI肝右叶病变区及癌栓扩散受限, 呈高信号, 两者分界不清(图2D)。

2.3 预后相关因素的筛选 单因素和多因素Cox回归分析表明腹水 ($HR = 1.45$, 95%CI: 1.00~2.08)、上消化道出血 ($HR = 2.54$, 95%CI: 1.62~3.99)、 $PLT > 100 \times 10^9/L$ ($HR = 1.53$, 95%CI: 1.11~2.11)、 $ALT > 50 U/L$ ($HR = 1.41$, 95%CI: 1.00~2.08)、 $TBil > 18.8 \mu mol/L$ ($HR = 1.61$, 95%CI: 1.13~2.29)、 $AFP > 400 \mu g/L$ ($HR = 1.49$, 95%CI: 1.07~2.07)、 $CRP > 5 mg/L$ ($HR = 2.85$, 95%CI: 1.72~4.72) 是HCC合并PVT患者预后的独立危险因素, 见表2、表3。

2.4 列线图的建立与验证

2.4.1 预测HCC合并PVT患者生存概率的列线图 通过Cox多因素回归分析筛选影响HCC合并PVT患者1年不良预后的7个独立危险因素纳入预测模型, 采用R 4.1.0软件建立并输出患者的个体化列线图预测模型, 模型包括腹水、上消化道出血、 PLT 、 ALT 、 $TBil$ 、 AFP 和 CRP , 模型分值由R 4.1.0软件nomogramEx程序测定。腹水对应分数为24分; 上消化道出血对应分数为85分; $TBil > 18.8 \mu mol/L$ 记为40分; $AFP > 400 \mu g/L$ 记为41分; $PLT > 100 \times 10^9/L$ 记

为40分; $ALT > 50 U/L$ 记为34分; $CRP > 5 mg/L$ 记为100分。使用列线图时, 在轴上找到每个变量的位置, 在垂直方向对应列线图上方的分值标尺, 从而得到该因素的单项评分, 然后将所有变量的评分相加, 即可得到每个患者的列线图风险总分。同时根据患者列线图风险总分, 对应患者1年生存概率。即列线图总分越高, 生存率越低, 病死风险越高, 见图3。此外, 为了实际临床应用的便捷, 应用R 4.1.0软件的“Dyonom”程序开发了一个可视化动态列线图模型, 即在网页上建立了一个操作界面 (<https://hccnomogram.shinyapps.io/DynNomapp/>), 通过访问该网页版应用程序, 使用者可直观便捷计算出HCC合并PVT患者1年的生存概率, 动态列线图模型的网页截图展示了患者无腹水, 但有上消化道出血, $TBil \leq 18.8 \mu mol/L$, $AFP > 400 \mu g/L$, $PLT \leq 100 \times 10^9/L$, $ALT > 50 U/L$, $CRP \leq 5 mg/L$ 时的生存曲线, 见图4。

2.4.2 列线图与BCLC分期、MELD、Child-Pugh评分、ALBI分级的ROC曲线 为了评价列线图模型的区分度, 分别绘制建模组与验证组的ROC曲线, 建模组和验证组的ROC曲线下面积分别为0.787 (95%CI: 0.713~0.860) 和0.840 (95%CI: 0.740~0.940), 差

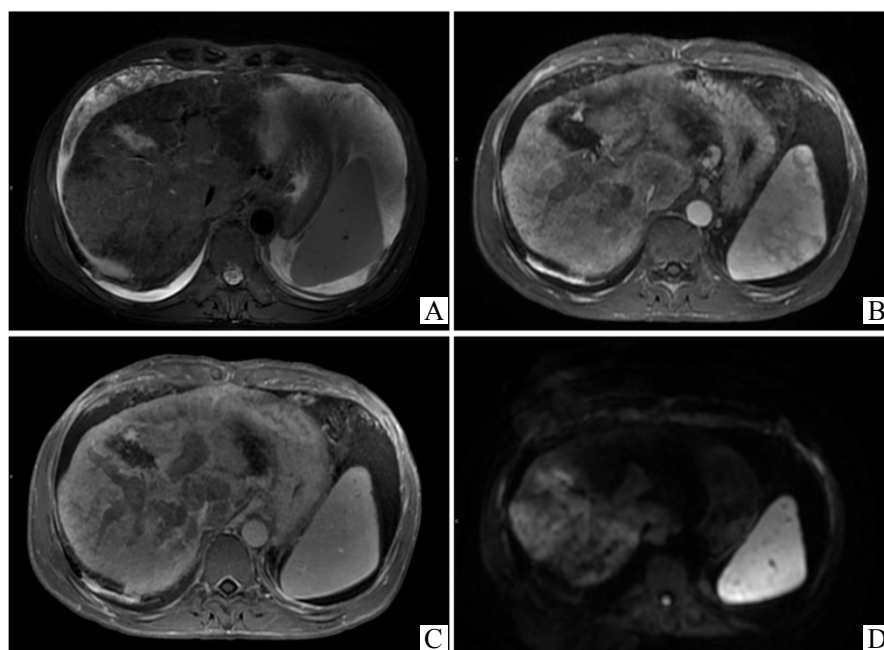


图2 HCC合并PVTT患者腹部MRI表现

注：A为T2WI；B为T1WI增强的动脉期；C为T1WI增强的门脉期；D为DWI。

表2 HCC合并PVTT患者预后的单因素Cox回归分析

影响因素	病死组 (240例)	生存组 (76例)	HR (95% CI)	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.60 \pm 10.418	55.47 \pm 10.966	0.997 (0.983~1.01)	0.654
性别 [例 (%)]				
女	40 (16.7)	16 (21.1)	1	
男	200 (83.3)	60 (78.9)	1.26 (0.826~1.93)	0.282
肝癌家族史 [例 (%)]				
无	231 (96.3)	70 (92.1)	1	
有	9 (3.8)	6 (7.9)	0.829 (0.424~1.62)	0.585
吸烟史 [例 (%)]				
无	122 (50.8)	37 (48.7)	1	
有	118 (49.2)	39 (51.3)	1.08 (0.798~1.46)	0.625
饮酒史 [例 (%)]				
无	126 (52.5)	43 (56.6)	1	
有	114 (47.5)	33 (43.4)	1.26 (0.933~1.7)	0.132
高血压 [例 (%)]				
无	179 (74.6)	61 (80.3)	1	
有	61 (25.4)	15 (19.7)	1.02 (0.727~1.44)	0.889
糖尿病 [例 (%)]				
无	208 (86.7)	65 (85.5)	1	
有	32 (13.3)	11 (14.5)	1.03 (0.659~1.62)	0.891
高脂血症 [例 (%)]				
无	216 (90)	71 (93.4)	1	
有	24 (10)	5 (6.6)	1.47 (0.93~2.32)	0.099
腹水 [例 (%)]				
无	86 (35.8)	39 (51.3)	1	
有	154 (64.2)	37 (48.7)	1.54 (1.13~2.1)	0.006
上消化道出血 [例 (%)]				
无	208 (86.7)	74 (97.4)	1	
有	32 (13.3)	2 (2.6)	2.27 (1.46~3.53)	< 0.001
门脉高压 [例 (%)]				
无	179 (74.6)	51 (67.1)	1	
有	61 (25.4)	25 (32.9)	0.74 (0.52~1.05)	0.094

续表 2

影响因素	病死组 (240例)	生存组 (76例)	HR (95% CI)	P值
病因 [例 (%)]				
HBV	203 (84.6)	66 (86.8)	1	
HCV	2 (0.8)	0 (0)	1.32 (0.18~9.42)	0.785
酒精	34 (14.2)	9 (11.8)	1.32 (0.88~1.20)	0.185
其他	1 (0.4)	1 (1.3)	0.71 (0.10~5.08)	0.733
肿瘤个数 [例 (%)]				
单个	78 (32.5)	31 (40.8)	1	
多个	162 (67.5)	45 (59.2)	1.38 (1~1.9)	0.05
肿瘤大小 [例 (%)]				
< 5 cm	85 (35.4)	39 (51.3)	1	
≥ 5 cm	155 (64.6)	37 (48.7)	1.42 (1.04~1.95)	0.028
WBC [例 (%)]				
< $4 \times 10^9/L$	79 (32.9)	36 (47.4)	1	
($4 \sim 10$) $\times 10^9/L$	142 (59.2)	36 (47.4)	1.38 (0.10~1.92)	0.053
> $10 \times 10^9/L$	19 (7.9)	4 (5.3)	1.77 (0.10~3.13)	0.051
NLR [例 (%)]				
≤ 1.86	62 (25.8)	20 (26.3)	1	
> 1.86	178 (74.2)	56 (73.7)	1.1 (0.779~1.55)	0.591
HGB [例 (%)]				
≤ 120 g/L	109 (45.4)	34 (44.7)	1	
> 120 g/L	131 (54.6)	42 (55.3)	1.03 (0.757~1.39)	0.867
PLT [例 (%)]				
≤ $100 \times 10^9/L$	114 (47.5)	51 (67.1)	1	
> $100 \times 10^9/L$	126 (52.5)	25 (32.9)	1.48 (1.09~2)	0.011
ALT [例 (%)]				
≤ 50 U/L	137 (57.1)	48 (63.2)	1	
> 50 U/L	103 (42.9)	28 (36.8)	1.47 (1.09~1.99)	0.013
AST [例 (%)]				
≤ 40 U/L	32 (13.3)	21 (27.6)	1	
> 40 U/L	208 (86.7)	55 (72.4)	2.21 (1.38~3.53)	< 0.001
TBil [例 (%)]				
≤ 18.8 $\mu\text{mol/L}$	62 (25.8)	27 (35.5)	1	
> 18.8 $\mu\text{mol/L}$	178 (74.2)	49 (64.5)	1.6 (1.14~2.24)	0.006
ALB [例 (%)]				
≤ 40 g/L	210 (87.5)	67 (88.2)	1	
> 40 g/L	30 (12.5)	9 (11.8)	1.17 (0.773~1.76)	0.463
LDH [例 (%)]				
≤ 250 U/L	181 (75.4)	63 (82.9)	1	
> 250 U/L	59 (24.6)	13 (17.1)	1.41 (0.991~2.02)	0.056
GGT [例 (%)]				
≤ 60 U/L	29 (12.1)	29 (38.2)	1	
> 60 U/L	211 (87.9)	47 (61.8)	2.63 (1.63~4.25)	< 0.001
PTA [例 (%)]				
≤ 70%	105 (43.8)	38 (50)	1	
> 70%	135 (56.3)	38 (50)	1.02 (0.749~1.38)	0.921
INR [$M(p_{25}, p_{75})$]	1.17 (1.07, 1.28)	1.17 (1.08, 1.27)	1.25 (0.653~2.38)	0.506
AFP [例 (%)]				
≤ 400 $\mu\text{g/L}$	101 (42.1)	47 (61.8)	1	
> 400 $\mu\text{g/L}$	139 (57.9)	29 (38.2)	1.87 (1.37~2.55)	< 0.001
CRP [例 (%)]				
≤ 5 mg/L	22 (9.2)	39 (51.3)	1	
> 5 mg/L	218 (90.8)	37 (48.7)	3.48 (2.13~5.7)	< 0.001

表3 HCC 合并门PVTT 患者预后的多因素 Cox 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P值	HR值	95%CI
腹水	0.368	0.186	3.91	0.048	1.45	1.00~2.08
上消化道出血	0.932	0.23	16.36	< 0.001	2.54	1.62~3.99
CRP > 5 mg/L	1.046	0.258	16.46	< 0.001	2.85	1.72~4.72
AFP > 400 $\mu\text{g/L}$	0.397	0.169	5.54	0.019	1.49	1.07~2.07
TBil > 18.8 $\mu\text{mol/L}$	0.475	0.18	6.96	0.008	1.61	1.13~2.29
PLT > 100 $\times 10^9/\text{L}$	0.427	0.164	6.80	0.009	1.53	1.11~2.11
ALT > 50 U/L	0.341	0.158	4.65	0.031	1.41	1.00~2.08

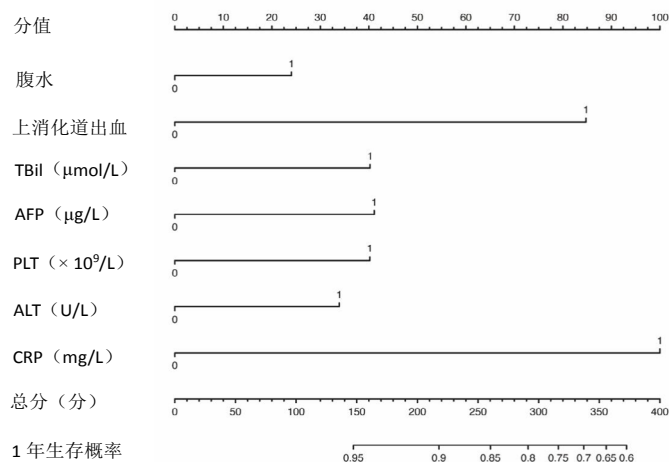


图3 预测 HCC 合并 PVTT 患者生存概率的列线图

Dynamic Nomogram

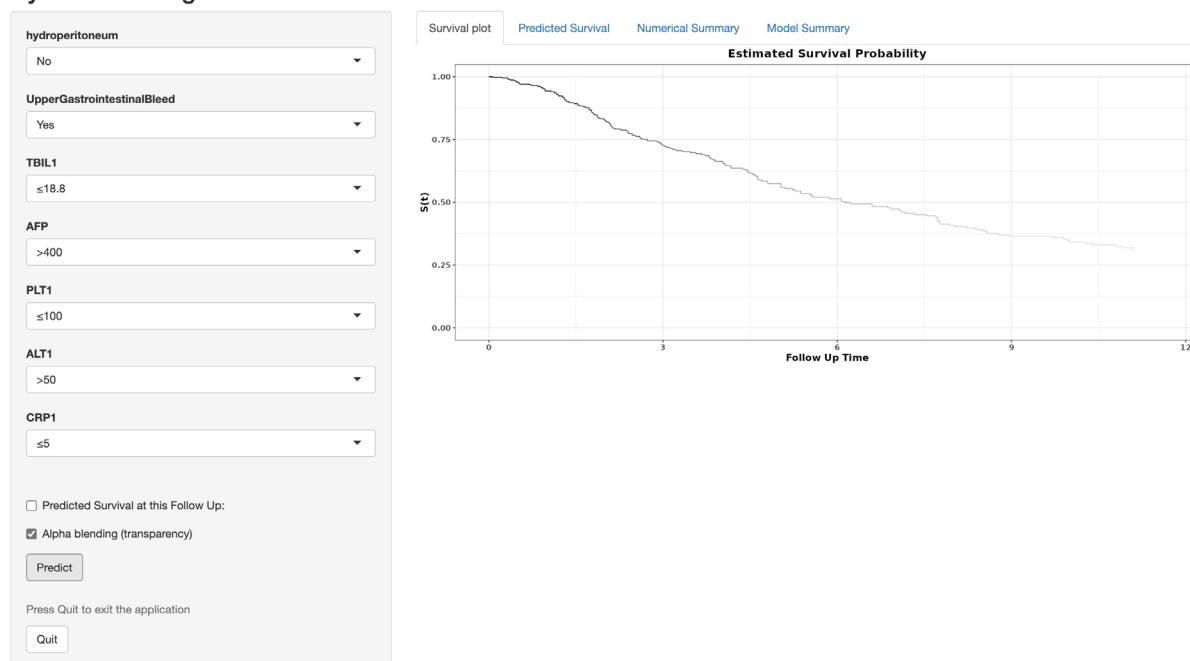


图4 预测 HCC 合并 PVTT 患者生存概率的动态列线图

异无统计学意义 ($z = -0.842, P = 0.4$)。建模组、验证组列线图的ROC曲线下面积均显著优于MELD评分 ($z = 4.012, P < 0.01; z = 2.569, P < 0.01$)、ALBI分级 ($z = 5.333, P < 0.01; z = 3.562, P < 0.01$)、Child-Pugh评分 ($z = 4.596, P < 0.01; z = 3.056, P < 0.01$)及BCLC分期 ($z = 5.206, P < 0.01; z = 4.392, P < 0.01$)。用于区分预后时,建模组的特异性和敏感性分别为78.8%和70.4%,验证组的特异性和敏感性分别为70%和68.2%,见图5及表4。

2.4.3 列线图的外部验证 根据列线图模型绘制校准曲线,其显示了HCC合并PVTT患者1年预后的实际发生率与预测概率间的校准度。建模组预测1年结局的C值为0.705,验证组模型的C指数为0.694,表

明列线图预测模型在建模组和验证组均有较好的拟合,能很好地拟合患者实际预后,见图6。

3 讨论

PVTT是肿瘤复发的独立预测因素,被广泛认为是肝癌进展至晚期的标志,通过门静脉系统引起肝内或远处转移,导致肝功能障碍和门静脉高压,进一步引起腹水形成、静脉曲张破裂、肝性脑病和(或)死亡^[11,12]。因此,关注HCC合并PVTT患者的临床特点以实现对患者预后的准确预测至关重要。在治疗方法有限的情况下,预测病情变化趋势是诊治的关键。MELD模型、ALBI分级、Child-Pugh评分及BCLC分期模型均已应用于HCC患者,因此,以我国该类临床综合征为主开展研究较符合实际需求。

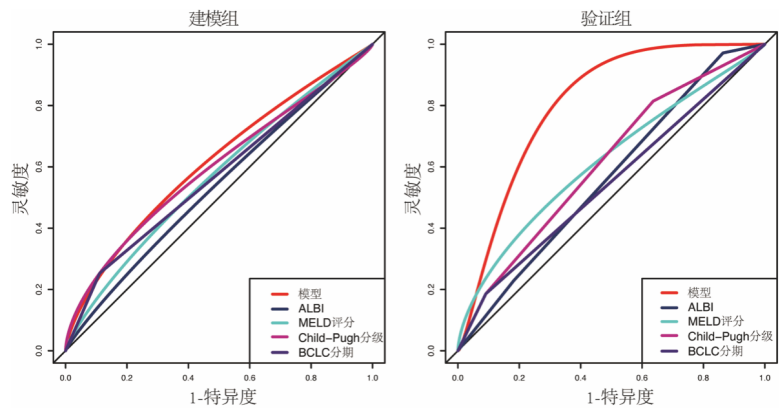


图5 列线图、BCLC分期、MELD、Child-Pugh分级、ALBI分级预测建模组与验证组HCC合并PVTT患者预后的ROC曲线

表4 建模组与验证组HCC合并PVTT患者预后ROC曲线的参数

模型	截断值	建模组			验证组		
		AUC (95%CI)	特异度	敏感度	AUC (95%CI)	特异度	敏感度
列线图	164	0.787 (0.713~0.860)	0.704	0.788	0.840 (0.740~0.940)	0.682	0.700
ALBI分级	3	0.537 (0.438~0.637)	0.796	0.253	0.608 (0.454~0.753)	0.818	0.229
Child-Pugh评分	3	0.596 (0.509~0.688)	0.889	0.253	0.640 (0.478~0.763)	0.909	0.186
MELD评分	12	0.569 (0.482~0.653)	0.944	0.206	0.619 (0.492~0.743)	0.909	0.214
BCLC分期	5	0.571 (0.517~0.624)	0.889	0.253	0.547 (0.471~0.624)	0.909	0.186

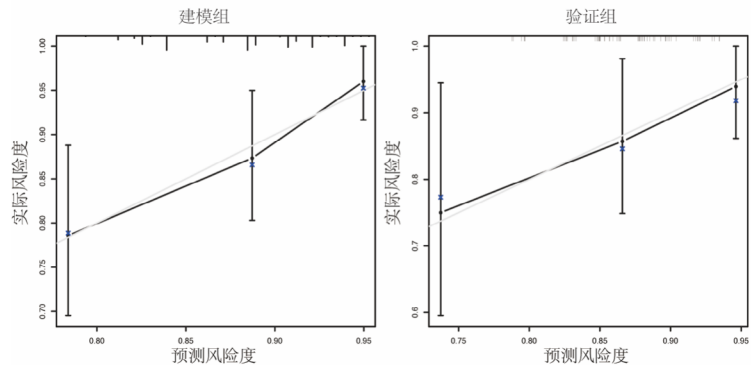


图6 建模组与验证组人群列线图预测模型的校正曲线图

列线图是用于预测疾病发生和预后的实用工具,与其他预测性统计学方法相比,列线图分析可提供更好的个体化预测风险评估,已在多种疾病的临床工作中应用^[13,14]。本研究以HCC合并PVTT患者为研究对象,通过列线图的可视化展示,实现患者1年病死风险的预测,具有直观、易操作的特点。列线图包含了腹水、上消化道出血等常见特征及PLT、ALT、TBil、AFP和CRP等实验室指标,这些实验室指标水平越高,病死风险也越高。这一结果与已有研究^[15,16]在HCC的预后相关因素结论大致相同。

有临床研究表明,高PLT与HCC远处转移^[17]和肝移植后复发^[18,19]风险增加间存在相关性。这与本研究结果一致,本研究表明HCC合并PVTT患者高PLT的病死风险是低PLT患者的1.53倍($P=0.009$)。最近一项大型回顾性队列研究表明,对于BCLC B期患者,较高的PLT往往获得较差的总生存期^[20]。此外,有研究表明在健康人群和慢性乙型肝炎人群中,日常口服阿司匹林可降低肝癌患病风险^[21-24],阿司匹林可阻断血栓素A2的产生,抑制血小板的激活^[25-27],这间接支持了本研究的结论。对于相关机制的研究,有学者认为高PLT是HCC增殖的关键因素^[28],与远处转移密切相关,可能是因为黏附受体糖蛋白(glycoprotein, GP) IIb/IIIa、GP I b-IX-V、p-选择素等参与到血小板和肿瘤细胞间的相互作用及肿瘤的转移^[29]。此外,CRP在肝细胞中合成,在组织损伤、感染和恶性肿瘤时迅速释放到血浆中^[30]。CRP通常被用作全身性炎症的标志物,并与HCC预后不佳或复发显著相关^[31,32]。CRP水平甚至被认为是HCC合并PVTT复发的一个独立预测因素^[33]。本研究结果与文献一致,高CRP水平($>5\text{ mg/L}$)是HCC伴PVTT预后的独立危险因素。本研究也存在一些不足之处,首先,回顾性研究可能在一定程度上存在选择偏倚。患者例数较少可能使结论欠满意。其次,未进行多中心验证,可能会影响模型的适用性,下一步可纳入多中心人群以验证模型的有效性。

综上,本研究建立的基于PLT、CRP等指标的列线图可用于预测HCC合并PVTT患者1年的病死风险,有助于在临床实践中做出决定,具有简易、直观、便于操作等优点。

参考文献

- BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- LU J, ZHANG X P, ZHONG B Y, et al. Management of patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumour thrombosis: comparing east and west[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(9):721-730.
- LAU W Y, WANG K, ZHANG X P, et al. A new staging system for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombus[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2021, 10(6):782-795.
- LLOVET J M, BRÚ C, BRUIX J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification[J]. Semin Liver Dis, 1999, 19(3):329-338.
- KAMATH P S, WIESNER R H, MALINCHOC M. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. Hepatology, 2001, 33(2):464-470.
- IASONOS A, SCHRAG D, RAJ G V, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8):1364-1370.
- WAN G, GAO F, CHEN J, et al. Nomogram prediction of individual prognosis of patients with hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):91.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2):277-292.
- 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(4):737-743.
- 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年, 上海)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(12):2667-2674.
- HUO Y R, ESLICK G D. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(6):756-765.
- CHOE J W, LEE H Y, RIM C H. Will the collaboration of surgery and external radiotherapy open new avenues for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis?[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(7):704-714.
- ZHOU Z R, WANG W W, LI Y, et al. In-depth mining of clinical data: the construction of clinical prediction model with R[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(23):796.
- HUANG K, ZHANG J, YU Y, et al. The impact of chemotherapy and survival prediction by machine learning in early Elderly Triple Negative Breast Cancer (eTNBC): a population based study from the SEER database[J]. BMC Geriatr, 2022, 22(1):268.
- LUO D, LI H, HU J, et al. Development and validation of nomograms based on gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio for hepatocellular carcinoma patients reveal novel prognostic value and the ratio is negatively correlated with P38MAPK expression[J]. Front Oncol, 2020, 10:548744.
- LI S P, CAO D, HE J H, et al. High platelet count predicts poor prognosis in HCC patients undergoing TACE: a propensity score-matched analysis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 16(2):193-199.
- FAN Z, WU M, TANG Z, et al. Predictive value of platelet-related measures in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat, 2022, 21:15330338211064414.
- KANIKARLA MARIE P, FOWLKES N W, AFSHAR-KHARGHAN V, et al. The Provocative Roles of Platelets in Liver Disease and Cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11:643815.
- HAN S. Possible roles of platelets in liver transplantation: regeneration and cancer recurrence[J]. Anesth Pain Med (Seoul), 2021, 16(3):225-231.
- LU L, SU Z, ZHENG P, et al. Association between platelet count and hepatocellular carcinoma overall survival: a large retrospective cohort study[J]. BMJ Open, 2020, 10(11):e038172.
- LEE T Y, HSU Y C, TSENG H C, et al. Association of daily aspirin therapy with risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic

- hepatitis B[J]. JAMA Intern Med,2019,179(5):633-640.
- [22] BALLERINI P, CONTURSI A, BRUNO A, et al. Inflammation and cancer: from the development of personalized indicators to novel therapeutic strategies[J]. Front Pharmacol,2022,13:838079.
- [23] RICCIOTTI E, WANGENSTEEN K J, FITZGERALD G A. Aspirin in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res,2021,81(14):3751-3761.
- [24] HYBIAK J, BRONIAREK I, KIRYCZYŃSKI G, et al. Aspirin and its pleiotropic application[J]. Eur J Pharmacol,2020,866:172762.
- [25] DEI CAS M, RIZZO J, SCAVONE M, et al. In-vitro and in-vivo metabolism of different aspirin formulations studied by a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method[J]. Sci Rep,2021,11(1):10370.
- [26] MEMEL Z N, ARVINDA, MONINUOLA O, et al. Aspirin use is associated with a reduced incidence of hepatocellular carcinoma: a systematic review and Meta-analysis[J]. Hepatol Commun,2021,5(1):133-143.
- [27] LI X, WU S, YU Y. Aspirin use and the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus infection: a Meta-analysis of cohort studies[J]. Front Med (Lausanne),2020,7:569759.
- [28] PAVLOVIC N, RANI B, GERWINS P, et al. Platelets as key factors in hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel),2019,11(7):1022.
- [29] MENDOZA-ALMANZA G, BURCIAGA-HERNÁNDEZ L, MALDONADO V, et al. Role of platelets and breast cancer stem cells in metastasis[J]. World J Stem Cells,2020,12(11):1237-1254.
- [30] AQUILANI R, ZUCCARELLI G C, MAESTRI R, et al. Essential amino acid supplementation is associated with reduced serum C-reactive protein levels and improved circulating lymphocytes in post-acute inflamed elderly patients[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2021,35:20587384211036823.
- [31] RIMASSA L, KELLEY R K, MEYER T, et al. Outcomes based on plasma biomarkers for the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib versus placebo in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer,2022,11(1):38-47.
- [32] ELBAZ S, MOUSA N, BESHEER T, et al. Malondialdehyde and C-reactive protein as prognostic markers of hepatocellular carcinoma[J]. Br J Biomed Sci,2020,77(2):94-96.
- [33] KIM J M, KWON C H, JOH J W, et al. C-reactive protein may be a prognostic factor in hepatocellular carcinoma with malignant portal vein invasion[J]. World J Surg Oncol,2013,11:92.

收稿日期: 2022-04-19

魏天桐, 梁保丽, 刘慧敏, 等. 列线图预测肝细胞癌合并门静脉癌栓预后[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022,14(3):28-38.