

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.014

基于临床资料、超声造影 LI-RADS 联合异常凝血酶原的
肝癌微血管侵犯列线图模型的构建及验证^{*}闻金凤, 谢 斌, 张玉敏, 吕 琳, 叶佳田[△]

湖北省黄冈市中心医院白潭湖院区超声医学科, 湖北黄冈 438000

摘要:目的 基于临床资料、超声造影肝脏影像报告和数据系统(LI-RADS)联合异常凝血酶原前体蛋白(PIVKA-Ⅱ)的肝癌微血管侵犯(MVI)列线图模型的构建,并对所构建的列线图模型进行验证。方法 选取 2019 年 1 月至 2023 年 12 月该院收治的 312 例肝癌患者作为研究对象,按照 2:1 分为建模集组(208 例)和验证集组(104 例)。以单因素和多因素 Logistic 回归分析肝癌 MVI 的影响因素,采用 R3.6.1 软件绘制肝癌 MVI 预测列线图模型;以预测风险能力指数(C-index)、校准曲线、受试者工作特征(ROC)曲线评价列线图模型的预测能力,以决策曲线评价列线图模型的临床效用。结果 建模集组与验证集组 MVI 发生率分别为 32.21%(67/208)、27.88%(29/104),建模集组与验证集组年龄、性别、体质量指数等基线资料及 MVI 发生情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。单因素分析结果显示,建模集组中 MVI 组中国肝癌分期为Ⅱ~Ⅲ期患者占比及甲胎蛋白水平均高于无 MVI 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);建模集组中 MVI 组肿瘤最大径大于无 MVI 组,LI-RADS 分级为 5 级患者占比及 PIVKA-Ⅱ水平均高于无 MVI 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,甲胎蛋白水平升高、肿瘤最大径增大、LI-RADS 分级为 5 级患者占比较高、PIVKA-Ⅱ水平升高均为肝癌 MVI 的独立危险因素($P<0.05$)。预测肝癌 MVI 的列线图模型的 C-index 为 0.936(95%CI:0.894~0.965),区分度良好。Bootstrap 内部验证和外部验证结果显示,列线图模型在建模集和验证集中的一致性指数分别为 0.859、0.840。ROC 曲线分析结果显示,列线图模型预测肝癌 MVI 的 AUC 为 0.936,高于单独的甲胎蛋白(0.839)、肿瘤最大径(0.792)、LI-RADS 分级(0.705)、PIVKA-Ⅱ(0.813)。决策曲线分析结果显示,当建模集高风险阈值为 0.00~0.93、验证集高风险阈值为 0.00~0.78 时该列线图模型具有较好的临床净收益。结论 甲胎蛋白、肿瘤最大径、LI-RADS 分级和 PIVKA-Ⅱ与肝癌 MVI 均有关,均可作为肝癌 MVI 的联合预测因子,可提高术前诊断肝癌 MVI 的效能,为临床肝癌的诊断和治疗提供客观准确的决策支持。

关键词:超声造影检查; 超声造影肝脏影像报告和数据系统; 异常凝血酶原前体蛋白; 肝癌; 微血管侵犯

中图法分类号:R735.7;R445.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)15-2209-08

Construction and validation of a nomogram model for microvascular invasion of liver cancer
based on clinical data, contrast-enhanced ultrasound LI-RADS combined
with abnormal prothrombin^{*}WEN Jinfeng, XIE Bin, ZHANG Yumin, LYU Lin, YE Jiatian[△]Department of Ultrasound Medicine, Baitanhu Branch of Central Hospital of Huanggang,
Huanggang, Hubei 438000, China

Abstract: **Objective** To construct and validate a nomogram model for microvascular invasion (MVI) of liver cancer based on clinical data, contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system (LI-RADS) combined with abnormal prothrombin (PIVKA-Ⅱ). **Methods** A total of 312 patients with liver cancer admitted to the hospital from January 2019 to December 2023 were selected as objects and divided into a modeling set (208 cases) and a validation set (104 cases) at a ratio of 2:1. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the influencing factors of MVI of liver cancer, and R3.6.1 software was used to draw a prediction nomogram model for MVI of liver cancer. The risk prediction ability index (C-index), calibration curve and receiver operating characteristic (ROC) curve were used to evaluate the predictive ability of the nomogram model, and the decision curve was used to evaluate the clinical utility of the nomogram model. **Results** The incidence of MVI in the modeling set and validation set was 32.21% (67/208) and

* 基金项目:湖北省科技计划项目(2021FFB6410)。

作者简介:闻金凤,女,主治医师,主要从事妇产科及腹部超声检查方面的研究。△ 通信作者, E-mail:461293089@qq.com。

27.88% (29/104) respectively. There was no significant difference in baseline data such as age, gender, body mass index and the occurrence of MVI between the modeling set and validation set ($P>0.05$). The results of univariate analysis showed that in the modeling set, the proportion of patients with Chinese liver cancer stage II—III and the level of alpha-fetoprotein in the MVI group were higher than those in the non-MVI group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). In the modeling set group, the maximum tumor diameter of the MVI group was larger than that of the non-MVI group, the proportion of patients with LI-RADS grade 5 and PIVKA-II level were higher than those of the non-MVI group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased alpha-fetoprotein level, increased maximum tumor diameter, high proportion of patients with LI-RADS grade 5, and increased PIVKA-II level were independent risk factors for MVI of liver cancer ($P<0.05$). The C-index of the nomogram model for predicting MVI of liver cancer was 0.936 (95%CI: 0.894—0.965), and the discrimination was good. The Bootstrap internal validation and external validation results showed that the consistency index of the nomogram model in the modeling set and the validation set were 0.859 and 0.840 respectively. The ROC curve analysis results showed that the AUC of the nomogram model for predicting MVI of liver cancer was 0.936, which was higher than AFP (0.839), maximum tumor diameter (0.792), LI-RADS grade (0.705), PIVKA-II (0.813) alone. The results of decision curve analysis showed that the nomogram model had good clinical net benefits when the high-risk threshold of the modeling set was 0.00—0.93 and the high-risk threshold of the validation set was 0.00—0.78. **Conclusion** AFP, maximum tumor diameter, LI-RADS grade and PIVKA-II are all related to MV of HCC, and can be used as combined predictors of MVI of HCC, which can improve the efficacy of preoperative diagnosis of MVI and provide objective and accurate decision support for clinical diagnosis and treatment of liver cancer.

Key words: contrast-enhanced ultrasound; contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system; abnormal prothrombin; liver cancer; microvascular invasion

肝癌是我国高居第 3 位的癌症致死病因,早期根治性切除是其有效的治疗方法,但术后 5 年无瘤生存率较低,仅为 26%~40%^[1]。微血管侵犯(MVI)是导致肝癌术后早期复发的重要原因,与 MVI 阴性人群比较,MVI 阳性人群更易、更早出现肝内转移,造成生存率降低,所以对 MVI 阳性人群手术切缘的要求提高。既往关于解剖和非解剖性肝切除对复发的影响尚存在争议,但有研究建议,对于 MVI 阳性者应予以大范围局部切除或解剖性肝切除,若能在术前准确评估肝癌患者的 MVI 情况,会对手术方案起重要指导作用^[2]。现阶段术后肿瘤病理检查是确定 MVI 的金标准,但无法用于术前评估,故临床急需建立一个术前准确评估肝癌 MVI 的方案。腹部超声检查是制订肝癌诊断和治疗方案的一种重要影像检查技术,主要包括常规超声检查和超声造影模式,与 MRI 和 CT 增强模式比较,超声造影检查具有实时、无创、经济、可重复性强、无射线暴露的优点,能客观观察肿瘤微环境中的血管状况,可识别肿瘤的侵袭性。卢长宇等^[3]报道表明,超声造影检查能有效反映肝癌微循环状况和介入术后 MVI。异常凝血酶原前体蛋白(PIVKA-II)是肝细胞产生的一种物质,在肝癌组织中,每个单位 PIVKA-II 中内生微粒体中的 γ -氨基谷氨酸酶活性降低,PIVKA-II 无法转变为正常的凝血酶原,导致 PIVKA-II 水平升高。PIVKA-II 被视为肝癌的标志物,并且与肝癌组织微血管数量等病理特征有关^[4]。

本研究探讨超声造影肝脏影像报告和数据系统(LI-RADS)分级和 PIVKA-II 在肝癌 MVI 中的评估效能,为肝癌的诊断和治疗提供客观决策支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2019 年 1 月至 2023 年 12 月本院收治的 312 例肝癌患者作为研究对象,按照 2:1 分为建模集组(208 例)和验证集组(104 例)。纳入标准:(1)满足原发性肝癌的诊断^[5];(2)MVI 均经术后病理检查确诊;(3)临床资料完整;(4)18 岁以上。排除标准:(1)超声检查图像不清晰或不完整,未能达成结果的一致性判读;(2)转移性肝癌;(3)肝移植;(4)有造影剂过敏史;(5)自身免疫性疾病等可能影响相关检查结果的患者。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(HGSZXYY-YLJS-2023-004)。

1.2 方法

1.2.1 收集资料 查询病历收集所有患者年龄、性别、体质量指数、糖尿病、高血压、冠心病、心房颤动、慢性肺部疾病、肝癌家族史、乙型肝炎、肝硬化、病灶位置、分化程度、中国肝癌分期(CNLC)、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素、甲胎蛋白、血红蛋白、血小板计数、Child-Pugh 分级等。

1.2.2 收集 MVI 情况 参考《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)》^[6]评估 MVI,MVI 指在显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内见到癌细胞巢团,将全部组织切片内的 MVI 进行计数,按结果分为未发

现 MVI(无 MVI 组)、发现 MVI(MVI 组)。

1.2.3 超声造影检查 采用超声仪(美国 GE LOGIQ E10s 型)和 3.5~5.5 MHz 腹部超声凸阵探头,联合相应造影成像技术。按照《肝病超声诊断指南》^[7]中的方法,先进行二维超声检查,确定病灶,常规探查肿瘤最大径、回声类型、外形与边缘等。启动造影模式,静脉团注射瑞士 Bracco 公司造影剂 Sono Vue 2.4 mL+生理盐水 5 mL,连续扫描肝脏局灶病变捕获动脉相(60 s),间歇性观察(20~30 s)每个病灶,直至微泡清除。结果判读由 2 名超声科医生独立阅片,若结果不一致请高级别的超声科专家协助判读。参考 v2018 评估 LI-RADS 类别^[8]分为 LI-RADS-1 级(肯定良性)、LI-RADS-2 级(很有可能良性)、LI-RADS-3 级(肝癌可能性中等)、LI-RADS-4 级(很有可能是肝癌)、LI-RADS-5 级(肯定是肝癌)、LI-RADS-M 级(可能或肯定是恶性肿瘤,但不是肝癌的典型表现)。

1.2.4 PIVKA-Ⅱ检测 采用促凝剂采血管于术前常规采集空腹静脉血 5 mL,以酶促化学发光法检测血清 PIVKA-Ⅱ水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,当 $T>1$ 且 ≤ 5 时对 χ^2 检验进行校正,等级资料比较采用 Ridit 检验;符合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;以单因素和多因素 Logistic 回归分析肝癌 MVI 的影响因素;采用 R3.6.1 软件绘制肝癌 MVI 预测列线图,以预测风险能力指数(C-index)、校准曲线、受试

者工作特征(ROC)曲线评价列线图的预测能力,以决策曲线评价列线图模型的临床效用。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 建模集组与验证集组基线资料比较 建模集组与验证集组年龄、性别、体质量指数等基线资料及 MVI 发生情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 建模集组中 MVI 组与无 MVI 组基线资料比较 建模集组中 MVI 组甲胎蛋白水平高于无 MVI 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 建模集组中 MVI 组与无 MVI 组超声造影 LI-RADS 数据及 PIVKA-Ⅱ水平比较 建模集组中 MVI 组肿瘤最大径大于无 MVI 组,LI-RADS 分级为 5 级患者占比及 PIVKA-Ⅱ水平均高于无 MVI 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。建模集组中 MVI 组与无 MVI 组超声造影表现见图 1。

2.4 建模集组中肝癌 MVI 的多因素 Logistic 回归分析 采用方差膨胀因子检验发现方差膨胀因子=7,分期与其他变量存在明显的多重共线性问题,所以手动将分期排除。以肝癌 MVI 情况作为因变量(无=0,有=1),以甲胎蛋白(原值输入)、肿瘤最大径(原值输入)、LI-RADS 分级(3 级=1,4 级=2,5 级=3,M 级=4)、PIVKA-Ⅱ(原值输入)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,甲胎蛋白水平升高、肿瘤最大径增大、LI-RADS 分级为 5 级患者占比较高、PIVKA-Ⅱ水平升高均为肝癌 MVI 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 1 建模集组与验证集组基线资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	糖尿病	高血压
		男	女				
建模集组	208	113(54.33)	95(45.67)	58.27±9.79	24.08±1.16	13(6.25)	11(5.29)
验证集组	104	54(51.92)	50(48.08)	56.99±8.64	23.89±1.22	5(4.81)	7(6.73)
$\chi^2/t/Z$		0.161		1.131	1.340	0.265	0.265
P		0.688		0.259	0.181	0.606	0.606

组别	n	冠心病	心房颤动	慢性肺部疾病	肝癌家族史	乙肝	肝硬化
建模集组	208	10(4.81)	6(2.88)	5(2.40)	9(4.33)	32(15.38)	5(2.40)
验证集组	104	3(2.88)	5(4.81)	4(3.85)	2(1.92)	21(20.19)	6(5.77)
$\chi^2/t/Z$		0.251	0.294	0.129	0.577	1.136	1.425
P		0.616	0.587	0.720	0.447	0.286	0.233

组别	n	病灶位置			分化程度	
		左叶	右叶	尾叶	低	中高
建模集组	208	126(60.58)	79(37.98)	3(1.44)	29(13.94)	179(86.06)
验证集组	104	61(58.65)	42(40.38)	1(0.96)	10(9.62)	94(90.38)
$\chi^2/t/Z$		0.271			1.187	
P		0.873			0.276	

续表 1 建模组与验证组基线资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	CNLC 分期		Child-Pugh 分级			MVI
		I 期	Ⅱ～Ⅲ期	A 级	B 级	C 级	
建模组	208	127(61.06)	81(38.94)	144(69.23)	61(29.33)	3(1.44)	67(32.21)
验证组	104	60(57.69)	44(42.31)	76(73.08)	27(25.96)	1(0.96)	29(27.88)
$\chi^2/t/Z$		0.327		0.568			0.609
<i>P</i>		0.567		0.570			0.435

组别	<i>n</i>	丙氨酸转氨酶 (U/L)	天冬氨酸转氨酶 (U/L)	总胆红素 (μmol/L)	甲胎蛋白 (μg/L)	血红蛋白 (g/L)	血小板计数 (×10 ⁹ /L)
建模组	208	47.42±12.50	43.89±14.68	23.12±7.31	327.31±75.99	105.52±18.54	132.90±32.26
验证组	104	49.00±13.76	41.57±12.85	24.00±8.09	332.15±68.48	107.72±16.57	130.81±28.45
$\chi^2/t/Z$		1.017	1.370	0.967	0.548	1.023	0.561
<i>P</i>		0.310	0.172	0.334	0.584	0.307	0.576

表 2 建模组中 MVI 组与无 MVI 组基线资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	糖尿病	高血压
		男	女				
MVI 组	67	37(55.22)	30(44.78)	59.10±8.32	23.99±1.15	6(8.96)	5(7.46)
无 MVI 组	141	76(53.90)	65(46.10)	57.88±10.03	24.12±1.07	7(4.96)	6(4.26)
$\chi^2/t/Z$		0.032		1.138	0.799	0.647	0.402
<i>P</i>		0.858		0.256	0.425	0.421	0.526

组别	<i>n</i>	冠心病	心房颤动	慢性肺部疾病	肝癌家族史	乙肝	肝硬化
MVI 组	67	2(2.99)	1(1.49)	3(4.48)	4(5.97)	12(17.91)	3(4.48)
无 MVI 组	141	8(5.67)	5(3.55)	2(1.42)	5(3.55)	20(14.18)	2(1.42)
$\chi^2/t/Z$		0.250	0.147	0.742	0.192	0.484	0.742
<i>P</i>		0.617	0.701	0.389	0.661	0.486	0.389

组别	<i>n</i>	病灶位置			分化程度	
		左叶	右叶	尾叶	低	中高
MVI 组	67	41(61.19)	25(37.31)	1(1.49)	8(11.94)	59(88.06)
无 MVI 组	141	85(60.28)	54(38.30)	2(1.42)	21(14.89)	120(85.11)
$\chi^2/t/Z$		0.020			0.330	
<i>P</i>		0.990			0.566	

组别	<i>n</i>	CNLC 分期		Child-Pugh 分级			丙氨酸转氨酶 (U/L)
		I 期	Ⅱ～Ⅲ期	A 级	B 级	C 级	
MVI 组	67	36(53.73)	31(46.27)	46(68.66)	19(28.36)	2(2.99)	48.59±10.82
无 MVI 组	141	91(64.54)	50(35.46)	98(69.50)	42(29.79)	1(0.71)	46.87±13.01
$\chi^2/t/Z$		2.231		0.179			0.939
<i>P</i>		0.135		0.858			0.349

组别	<i>n</i>	天冬氨酸转氨酶(U/L)	总胆红素(μmol/L)	甲胎蛋白(μg/L)	血红蛋白(g/L)	血小板计数(×10 ⁹ /L)
MVI 组	67	45.77±12.19	23.82±6.33	349.40±71.53	104.52±7.19	189.52±40.28
无 MVI 组	141	43.00±14.28	22.79±7.54	316.81±69.32	106.00±9.07	194.03±45.71
$\chi^2/t/Z$		1.368	0.968	3.136	1.172	0.690
<i>P</i>		0.173	0.334	0.002	0.243	0.491

2.5 肝癌 MVI 的列线图模型及预测效能 基于甲胎蛋白、肿瘤最大径、LI-RADS 分级、PIVKA-Ⅱ绘制

预测肝癌 MVI 的列线图见图 2,其 C-index 为 0.936 (95%CI:0.894~0.965),区分度良好;Bootstrap 内

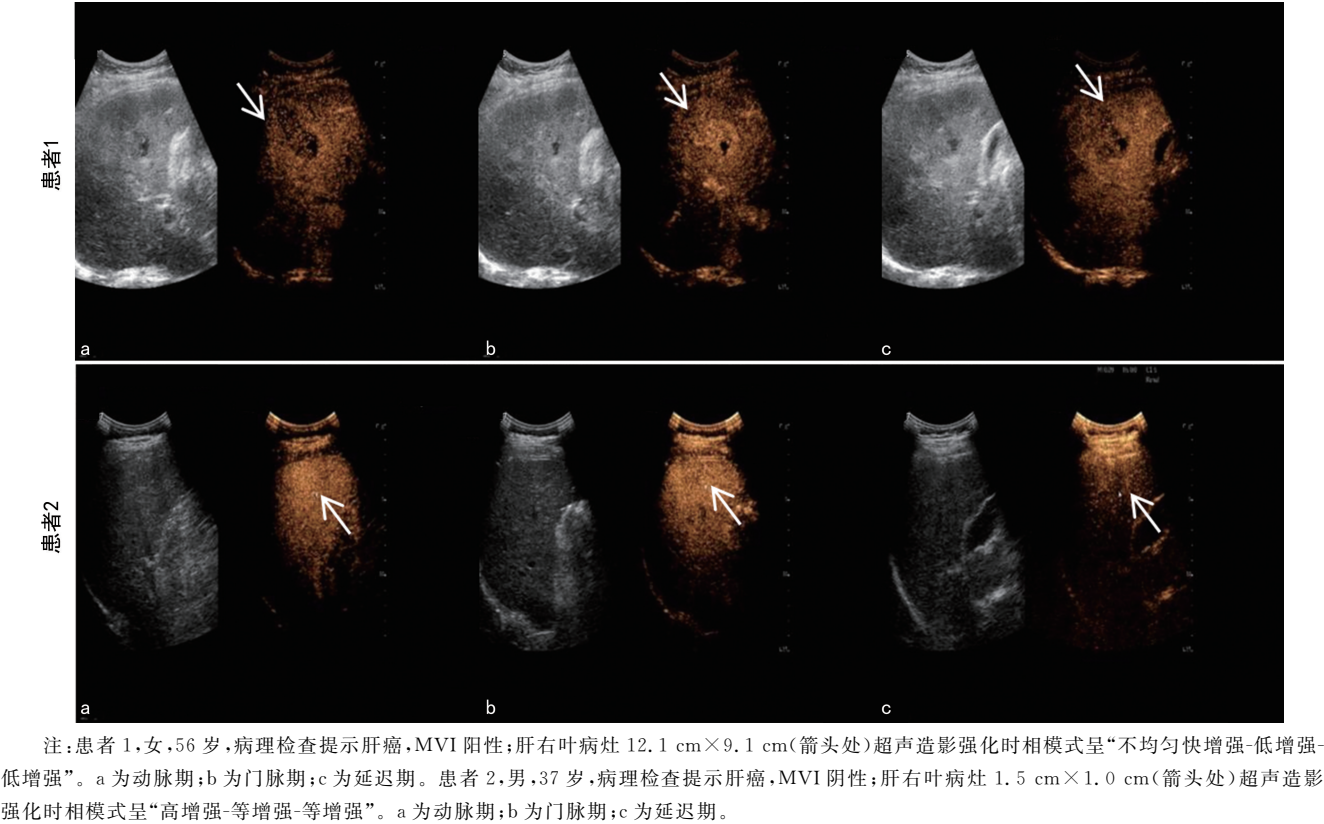
部验证和外部验证结果显示,列线图模型在建模集和验证集中的一致性指数分别为 0.859、0.840,见图 3;ROC 曲线分析结果显示,列线图模型预测肝癌 MVI 的 AUC 为 0.936,高于单独的甲胎蛋白(0.839)、肿瘤最大径(0.792)、LI-RADS 分级(0.705)、PIVKA-

Ⅱ(0.813),见图 4;决策曲线分析结果显示,当建模集高风险阈值为 0.00~0.93、验证集高风险阈值为 0.00~0.78 时该列线图模型具有较好的临床净收益,见图 5。

表 3 建模组中 MVI 组和无 MVI 组超声造影 LI-RADS 数据及 PIVKA-Ⅱ 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	肿瘤最大径 (mm)	回声类型		不规则外形	边缘不清
			低	等/高		
MVI 组	67	28.56±3.15	46(68.66)	21(31.34)	48(71.64)	45(67.16)
无 MVI 组	141	26.80±3.79	96(68.09)	45(31.91)	91(64.54)	85(60.28)
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>		3.297		0.007	1.034	0.917
<i>P</i>		0.001		0.934	0.309	0.338

组别	<i>n</i>	LI-RADS 分级				PIVKA-Ⅱ (mAU/mL)
		3 级	4 级	5 级	M 级	
MVI 组	67	2(2.99)	19(28.36)	28(41.79)	18(26.87)	125.82±37.79
无 MVI 组	141	13(9.22)	54(38.30)	46(32.62)	28(19.86)	108.56±27.41
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>				2.114		3.738
<i>P</i>				0.035		<0.001



注:患者 1,女,56 岁,病理检查提示肝癌,MVI 阳性;肝右叶病灶 12.1 cm×9.1 cm(箭头处)超声造影强化时相模式呈“不均匀快增强-低增强-低增强”。a 为动脉期;b 为门脉期;c 为延迟期。患者 2,男,37 岁,病理检查提示肝癌,MVI 阴性;肝右叶病灶 1.5 cm×1.0 cm(箭头处)超声造影强化时相模式呈“高增强-等增强-等增强”。a 为动脉期;b 为门脉期;c 为延迟期。

图 1 建模组中 MVI 组与无 MVI 组部分患者超声造影表现

表 4 建模组中肝癌 MVI 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
甲胎蛋白	1.156	0.345	11.225	3.177(1.025~9.846)	<0.001
肿瘤最大径	1.461	0.401	13.283	4.310(1.647~11.291)	<0.001
LI-RADS 分级	1.426	0.366	15.182	4.162(2.184~7.933)	<0.001
PIVKA-Ⅱ	1.504	0.395	14.503	4.500(1.492~13.578)	<0.001

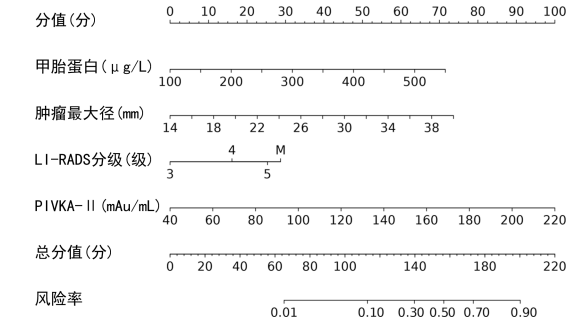
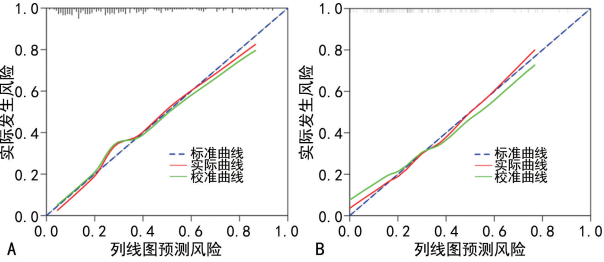


图 2 肝癌 MVI 的列线图模型



注:A 为建模集;B 为验证集。

图 3 列线图模型的校准曲线

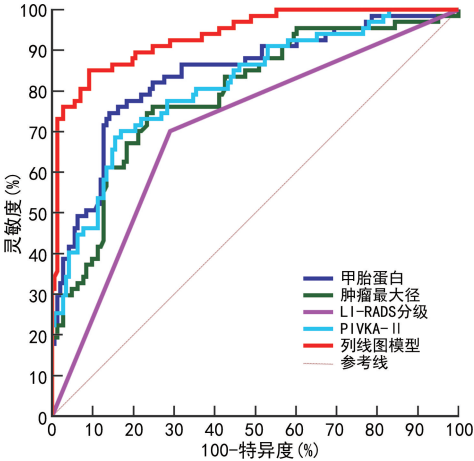
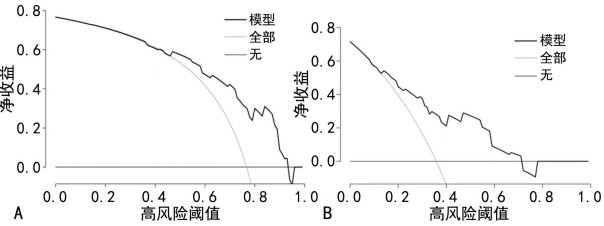


图 4 不同预测方案的 ROC 曲线



注:A 为建模集;B 为验证集。

图 5 列线图模型预测肝癌 MVI 的决策曲线

3 讨论

肝癌病情转归较差的一个主要原因是术后复发率高,而 MVI 被认为是导致肝癌术后复发的一个重要因素。本研究结果显示,建模集组和验证集组 MVI 发生率分别为 32.21%、27.88%,在文献[9]报道的 15.0%~57.1% 范围内,提示肝癌 MVI 较为常见。通过影像学检查手段对肝癌 MVI 进行术前及预后评估是近年来研究的热点。

3.1 甲胎蛋白、肿瘤最大径对肝癌 MVI 的评估作

用 甲胎蛋白水平越高,肝癌 MVI 的风险越高,二者之间的关系已得到证实,本研究也发现了类似结论。SPOLVERATO 等^[10]报道表明,随着肿瘤大小增加,MVI 发生率逐渐增加:<3 cm 为 3.6%,3~5 cm 为 24.7%,>5~7 cm 为 38.3%,>7~15 cm 为 32.9%,>15 cm 为 55.6%,提示肿瘤大小与 MVI 有关,本研究观点与之相似。何泳铸等^[11]纳入 113 例肝癌手术患者,经多因素 Logistic 回归分析结果显示,肿瘤最大径增大是 MVI 的危险因素,本研究结论与之一致。肝癌 MVI 的风险随着肿瘤大小增大而增加,意味着大的肿瘤侵袭性更强,故肿瘤最大径可作为肝癌 MVI 阳性的一项预测参数,在确定较大病灶患者的治疗和预后时,应考虑这些信息^[12]。

3.2 超声造影 LI-RADS 对肝癌 MVI 的评估作用 超声造影能明显提升常规超声检查对肝癌的检出率,重复、连续、实时观测相同病灶血流灌注和廓清的全过程有助于明确局部治疗范围和手术的彻底性,因此,超声造影逐渐在肝癌术前、术中及术后得到广泛应用。但现阶段仍存在问题,如凭借单一征象进行病理检查预测特异度和灵敏度偏低、征象标准易受评估者主观因素的影响等,所以建立多参数、标准化、客观化的数据和预测模型,有助于实现肝癌 MVI 术前评估的精确化。LI-RADS 从本质上讲是多种不同征象的组合,并且对征象意义、影像术语等进行了规范化,可弥补上述不足,保证不同医疗单位评估者之间判定的一致性。根据既往报道,LI-RADS 对肝癌鉴别诊断具有良好的灵敏度和特异度^[13]。本研究将肝癌 MVI 作为研究终点,单因素和多因素 Logistic 回归分析结果显示,肿瘤最大径增大、LI-RADS 分级为 5 级患者比例较高均是肝癌 MVI 的相关独立危险因素,通过常规超声检查和超声造影 LI-RADS 分级检查能在术前评估患者发生 MVI 的风险。有资料指出,LI-RADS 分级与肝癌 MVI 有关^[14],本研究支持这一结论。但有观点认为,LI-RADS 靶样表现中的动脉期环形强化有助于肝癌 MVI 风险的评估^[15],而其他表现则无明显提示意义,本研究结论与之不同,造成研究结果异质性的原因可能有:(1)不同征象组合(种类和/或数量)存在基线差异,但均达到同一 LI-RADS 标准;(2)部分对 MVI 具有预测价值的征象难以在判断最终 LI-RADS 类别中起作用,如扩散受限较少被用来辅助调整 LI-RADS 分级;(3)LI-RADS 的征象为计数资料,不能像计量资料一样进行精确的相关性分析,从而引起数据偏倚。由此可见,单独应用 LI-RADS 分级对 MVI 进行评估,可能存在不确定性,特别是对征象组合种类较多的 LI-RADS-3/4 级,所以应考虑联合某些灵敏度和特异度较高的计量指标进行评估。

3.3 PIVKA-II 对肝癌 MVI 的评估作用 生理状态下,肝细胞通过维生素 K 依赖的 γ -氨基谷氨酸酶促途

径生成正常凝血酶原,肝癌患者维生素 K 和 γ -氨基谷氨酸酶不足,谷氨酸残基转变为 γ -羟化的谷氨酸残基,合成存在功能缺陷的 PIVKA-Ⅱ 释放入血^[16]。即使肝癌患者无维生素 K 缺乏,亦可能存在 PIVKA-Ⅱ^[17]。PIVKA-Ⅱ 被认为是诊断肝癌灵敏度和特异度较高的一项肿瘤标志物,对甲胎蛋白阴性肝癌患者亦适用,呈现出广阔的应用前景^[18]。在肝癌循证医学研究中,较高水平的 PIVKA-Ⅱ 与较短的无进展生存期有关^[19]。本研究结果显示,MVI 组 PIVKA-Ⅱ 水平高于无 MVI 组,PIVKA-Ⅱ 水平升高是肝癌 MVI 的相关独立危险因素,具有作为肝癌 MVI 标志物的潜质。经手术切除后,肝癌患者 PIVKA-Ⅱ 水平明显降低且维持低表达,术后复发风险也明显降低^[20-21]。有研究发现,健康人群 PIVKA-Ⅱ 水平平均值为 15.9 mAU/mL, $\bar{x} \pm 1.96s$ 为 9.1~27.8 mAU/mL,诊断肝癌的临界值为 29.5 mAU/mL^[22]。本研究结果显示,MVI 组 PIVKA-Ⅱ 水平远远高于该临界值,可见存在 MVI 患者 PIVKA-Ⅱ 水平进一步升高。值得注意的是,PIVKA-Ⅱ 参考值范围会因人种、年龄、地区等不同存在差异,所以建议各实验室建立自身的参考值范围。

3.4 肝癌 MVI 不同评估方案的优缺点 本研究结果显示,不同方案评估肝癌 MVI 的 AUC 如下:甲胎蛋白(0.839)、肿瘤最大径(0.792)、LI-RADS 分级(0.705)、PIVKA-Ⅱ(0.813),各项指标单独应用时,AUC 均大于 0.700,呈现出一定的评估性能,但仍存在较大提升空间。为最大限度发挥各项指标的临床实用价值,本研究基于以上因素绘制了肝癌 MVI 的列线图预测模型,将以上 4 项指标联合形成一个新的联合预测方案,结果显示列线图预测模型的 C-index 和 AUC 均为 0.936,AUC 高于各单项指标,提示该列线图模型能更准确地预测 MVI,且 Bootstrap 内部验证和外部验证结果显示,列线图模型在建模集和验证集中的一致性指数分别为 0.859、0.840,决策曲线分析结果显示,当建模集高风险阈值为 0.00~0.93、验证集高风险阈值为 0.00~0.78 时该模型具有较好的临床净收益。由此可见,通过所建立的列线图模型,能在治疗前更准确地发现 MVI 的存在,进而根据 MVI 情况选择多种治疗方案组合或最优治疗方案,增加患者获益。

综上所述,甲胎蛋白、肿瘤最大径、超声造影 LI-RADS 分级和 PIVKA-Ⅱ 水平均与肝癌 MVI 有关,可作为肝癌 MVI 的联合预测因子,提高术前诊断 MVI 的能力,为临床诊断和治疗提供客观准确的决策支持。

参考文献

[1] TERRAULT N A, FRANCOZ C, BERENGUER M, et al. Liver transplantation 2023: status report, current and

future challenges [J]. *Clinical Gastroenterol Hepatol*, 2023,21(8):2150-2166.

[2] LV K, CAO X, DU P, et al. Radiomics for the detection of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2022,28(20):2176-2183.

[3] 卢长宇,田野,陶博,等. 术前超声造影对肝癌介入术后微血管侵犯及早期复发的预测价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2022,38(10):1119-1123.

[4] KIM D Y, TOAN B N, TAN C K, et al. Utility of combining PIVKA-Ⅱ and AFP in the surveillance and monitoring of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023,29(2):277-292.

[5] 编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. *中国临床医学*, 2020,27(1):140-156.

[6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中华医学会肝病学分会肝癌学组,中国抗癌协会病理专业委员会,等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015,21(3):145-151.

[7] 中华医学会超声医学分会,中国研究型医院学会肿瘤介入专业委员会,国家卫生和健康委员会能力建设和继续教育中心超声医学专家委员会. 肝病超声诊断指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021,29(5):385-402.

[8] LYU R, HU W J, WANG D, et al. LI-RADS v2018: utilizing ancillary features on gadoxetic acid-enhanced MRI to improve the diagnostic performance of small hepatocellular carcinoma (≤ 20 mm) [J]. *Abdom Radiol*, 2023,48(6):1987-1994.

[9] SUN L, SUN Z Q, WANG C L, et al. PC former: an MVI recognition method via classification of the MVI boundary according to histopathological images of liver cancer[J]. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 2022,39(9):1673-1681.

[10] SPOLVERATO G, EJAZ A, KIM Y, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade among patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2014,18(7):1284-1291.

[11] 何泳铸,何坤,黄锐钦,等. 术前预测肝癌微血管侵犯临床评分系统的构建[J]. *中华普通外科杂志*, 2021,36(2):114-117.

[12] SUN J J, QIAN X L, SHI Y B, et al. Clinical and magnetic resonance imaging features predict microvascular invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Prz Gastroenterol*, 2023,18(2):161-167.

[13] SHIN J, LEE S, YOON J K, et al. Diagnostic performance of LI-RADS v2018 versus KLCA-NCC 2018 criteria for hepatocellular carcinoma using magnetic resonance imaging with hepatobiliary agent: a systematic review and Meta-analysis of comparative studies[J]. *Gut Liver*, 2023,17(3):466-474.

[14] 奚静,顾美琴,包作伟. 基于超声造影 LI-RADS 特征的肝细胞癌微血管侵犯列线图模型的构建及验证[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022,38(11):2520-2525.

[15] 徐磊,张学琴,张涛,等. 基于钆塞酸二钠增强 LI-RADS 靶样表现对肝细胞癌术后复发的预测价值[J]. *实用放射学杂志*, 2023,39(6):941-945. (下转第 2220 页)

[3] BARRATT J, ANDRIC B, TATARADZE A, et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9): 1616-1628.

[4] BENEDIKTSSON S B, KARASON S, SIGURDSSON M I. Haemoglobin levels and outcomes of subgroups of patients with pre-operative anaemia based on red cell size: a retrospective cohort study [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2023, 67(4): 422-431.

[5] 魏曾曾, 王同, 杜峰. 血红蛋白联合营养风险筛查对恶性肿瘤患者癌因性疲乏的预测效果分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(9): 987-990.

[6] 程晓成, 卫翀羿, 柴效科, 等. 术前外周血红细胞分布宽度联合中性粒细胞/淋巴细胞比值在乳腺癌诊断中的临床价值 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2023, 26(9): 703-708.

[7] 董雪燕, 唐国峰, 陈伟, 等. 外周血红蛋白/红细胞分布宽度比值对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(3): 765-770.

[8] 乐杰. 妇产科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 267.

[9] 彭清河, 陈锴, 李珺芸, 等. 局部晚期宫颈癌同步放化疗疗效和预后分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(20): 1500-1507.

[10] 韩冰峰, 郑荣寿, 孙可欣, 等. 人类发展指数对女性恶性肿瘤发病和死亡的影响研究 [J]. *中国肿瘤*, 2023, 32(6): 436-444.

[11] 朱士杰, 陈红舟, 周晓. 白蛋白、总蛋白、血红蛋白在宫颈癌患者中检测的临床意义及对预后的影响 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(3): 335-337.

[12] CHIANG C P, CHANG J F, WANG Y P, et al. Recurrent aphthous stomatitis-Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(9): 1279-1289.

[13] THAVARAJAH S, CHOI M J. The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with CKD and cancer: a clinical approach [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(5): 667-674.

[14] 唐晓俊, 冯佳玲, 夏天. 红细胞分布宽度和 C 反应蛋白水平变化与肺炎支原体感染患儿病情程度的临床意义 [J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(4): 542-544.

[15] 张芳芳, 黄磊, 李雪娇. RDW 与 NLR 对老年局部晚期宫颈癌患者预后的预测价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(16): 3936-3939.

[16] 陈真, 闫志强, 任青, 等. 局部晚期宫颈癌患者贫血的相关危险因素及其对预后的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(8): 1369-1373.

[17] 高珂琴, 刘朋川. 414 例肿瘤患者贫血发生的相关因素分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(21): 4039-4044.

[18] 王畅, 房咏, 周洁, 等. 放疗前血红蛋白与红细胞分布宽度比值对Ⅲ、Ⅳ期非小细胞肺癌患者预后价值研究 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(3): 242-245.

[19] YANG Y S, WANG Q S, GAO L, et al. Promising applications of red cell distribution width in diagnosis and prognosis of diseases with or without disordered Iron metabolism [J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(7): 1161-1169.

[20] 石梦瑶, 张娜娜, 王麟, 等. 外周血细胞因子和炎性细胞在肺癌患者中的表达变化及临床意义 [J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(11): 863-869.

(收稿日期: 2023-10-15 修回日期: 2024-04-09)

(上接第 2215 页)

[16] QIAN X J, WEN Z M, HUANG X M, et al. Better performance of PIVKA-Ⅱ for detecting hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease with normal total bilirubin [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(8): 1359-1373.

[17] OHMORI H, KATO A, SHIRAI Y, et al. The effect of vitamin K2 supplementation on PIVKA-Ⅱ levels in patients with severe motor and intellectual disabilities undergoing long-term tube feeding [J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4525.

[18] WANG L L, YANG X L, WANG J H, et al. Predictive value of PIVKA-Ⅱ and AFP for the non-objective response of HBV-associated hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization: a prospective study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 35(12): 1410-1415.

[19] KANEKO S, KUROSAKI M, TSUCHIYA K, et al. Clinical evaluation of elecsys PIVKA-Ⅱ for patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2022, 17(3): e0265235.

[20] OTA M, KOMEDA K, IIDA H, et al. The prognostic value of preoperative serum markers and risk classification in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(5): 2807-2815.

[21] WANG S Y, SU T H, CHEN B B, et al. Prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ (PIVKA-Ⅱ) predicts complete responses of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(8): 1579-1587.

[22] TONG J S, LU C D, LU C J, et al. Longitudinal surveillance of three biomarkers to predict recurrence of hepatocellular carcinoma after radical resection [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 35(10): 1178-1185.

(收稿日期: 2023-11-09 修回日期: 2024-05-10)