

原发性肝细胞癌切除术后复发预测模型的建立与评价

张文坚¹, 崔理锋¹, 杨继林¹, 鲍世韵^{1,2}, 刘利平^{1,2*}

1.暨南大学第二临床医学院, 广东 深圳 518020

2.深圳市人民医院 肝胆胰外科, 广东 深圳 518020

【摘要】 目的 研究原发性肝细胞癌切除术后复发的危险因素, 构建列线图复发预测模型并评价其预测效果。方法 回顾性分析2015年7月至2021年9月在深圳市人民医院接受肝癌切除术的肝细胞癌患者的临床资料, 构建预测患者无瘤生存(DFS)率的列线图模型。结果 共纳入262例患者, 82.06%患者为男性; 71.76%患者乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性, 59.16%既往有肝硬化, 35.11%既往行抗病毒治疗。93.51%为单发肿瘤, 39.7%患者肿瘤直径 ≥ 50 mm; 5.3%影像学提示有门静脉癌栓PVT; 11.1%肿瘤为低分化; 30.53%有微血管浸润(MVI)。Cox比例风险模型进行单因素和多因素分析表明: 肿瘤直径 ≥ 50 mm、 γ -谷氨酰基转移酶(GTP) ≥ 36 U/L、MVI以及MPVI是影响肝切除术后肿瘤复发的独立危险因素。根据总评分的最佳截断值12.3, 分为高危复发风险及低危复发风险患者, 其中低危复发风险患者1年、3年及5年DFS率分别为77.8%、66.1%、60.7%, 高危复发风险患者1年、3年及5年DFS率分别为37.9%、24.2%、24.2%, 差异有统计学意义($\chi^2=43.742, P<0.001$)。结论 通过肿瘤直径 ≥ 50 mm、GTP ≥ 36 U/L、MVI以及PVT等因素构建的列线图模型, 可以较准确地评估肝癌患者行肝癌切除术后复发风险, 评估为高危组的患者应尽早干预。

【关键词】 肝细胞癌; 肝癌切除术; 预测模型; 列线图

Development and evaluation of a recurrence prediction model after resection of primary hepatocellular carcinoma

Zhang Wenjian¹, Cui Lifeng¹, Yang Jilin¹, Bao Shiyun^{1,2}, Liu Liping^{1,2*}

1.Second Clinical College of Jinan University, Shenzhen 518020, Guangdong, China

2.Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong, China

*Corresponding author; Liu Liping, E-mail: liuliping@mail.sustech.edu.cn

【Abstract】 **Objective** The purpose of this study was to study the risk factors of recurrence after resection of primary liver cancer (PLC), to construct a predictive nomogram model of recurrence and to evaluate the prognosis of patients. **Method** The clinical data of 262 patients with PLC who underwent hepatectomy in Shenzhen People's Hospital from July 2015 to September 2021 were analyzed retrospectively. A nomogram model was constructed to predict the disease-free survival of patients. **Result** A total of 262 patients were included, 82.06% of the patients were male, 71.76% of the patients were HBsAg positive, 59.16% had previous liver cirrhosis, 35.11% of the patients were treated with antiviral therapy. 93.51% were solitary tumors, 39.7% patients with tumor diameter ≥ 50 mm, 5.3% of the patients reported (portal vein tumor thrombosis, PVT), 11.1% of the tumors were poorly differentiated, and 30.53% had microvascular invasion (MVI). univariate and multivariate Cox proportional hazard model showed that tumor diameter ≥ 50 mm, γ -glutamyl transferase (GTP) ≥ 36 U/L, MVI and PVT were independent risk factors for

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金(2021A1515220059); 深圳市自然科学基金(JCYJ20190806160412946); 深圳市医学重点学科建设经费资助(SZJK015)

*通信作者: 刘利平, E-mail: liuliping@mail.sustech.edu.cn

tumor recurrence after hepatectomy Based on the best cut-off value of 12.3 for the total score, patients were classified as high-risk of recurrence and low-risk of recurrence patients. . The 1-year, 3-year and 5-year DFS in the low-risk of recurrence patients were 77.8%, 66.1% and 60.7%, while those in the high-risk of recurrence patients were 37.9%, 24.2% and 24.2% respectively ($\chi^2=43.742, P<0.001$). **Conclusion** The nomogram model constructed by tumor diameter ≥ 50 mm, GTP ≥ 36 U/L, MVI and portal vein invasion can accurately evaluate the risk of recurrence after hepatectomy in patients with PLC, and the patients in the high-risk group should be intervened as soon as possible.

[Key words] Hepatocellular carcinoma; Liver cancer resection; Prognosis; Nomogram

肝癌是全球第六大常见癌症,也是全球第三大癌症相关死亡原因^[1]。原发性肝癌的主要病理类型为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。手术切除是治疗原发性肝癌的有效手段^[2],但切除的肿瘤病灶周围的小血管或者微血管非常容易被侵袭,无法有效切除,这增加了肝癌术后的复发风险^[3-7]。据统计,肝癌切除术后5年的复发率高达68%^[8]。目前肝癌切除术后5年的复发因素尚不明确,可能与肿瘤大小、数目^[9-10]、甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)水平^[11-13]及肝硬化程度^[11-15]等指标有关。建立有效的原发性HCC术后复发预测模型有助于预防复发及评估复发风险,是HCC患者管理的必要手段。本研究通过回顾性分析原发性HCC患者术后临床资料,利用Cox比例风险模型构建了一个新型复发预测模型,并对其应用价值进行了评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2015年7月至2021年9月在深圳市人民医院接受肝癌切除术的300例原发性肝癌患者资料。①基本资料:年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、肝功能Child-Pugh分级、乙型肝炎表面抗原(hepatitis b surface antigen, HBsAg)及丙型肝炎抗体(hepatitis c virus antibody, HCVAb)是否阳性,是否抗病毒治疗、是否发生肝硬化、是否行术后预防性经动脉化疗栓塞术(prophylactic transarterial chemoembolization, p-TACE)等。②术前检验项目:中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio, LMR)、天冬氨酸转氨酶与淋巴细胞比率(aspartate aminotransferase to lymphocyte ratio index, ALRI)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、天冬氨酸转氨酶与血小板比率(aspar-

tate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)、天冬氨酸转氨酶与中性粒细胞比率(aspartate aminotransferase to neutrophils ratio index, ANRI)、系统性免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)、预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)等、肝纤维化-4(fibrosis-4, FIB-4)指数、白蛋白-胆红素(albumin-bilirubin, ALBI)评分、凝血酶、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)、吲哚菁绿15 min滞留率(indocyanine green retention 15 min, ICG-R15)、AFP、血清白蛋白(serum albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -glutamyl transferase, GTP)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、空腹血糖、血清肌酐(serum creatinine, SCR)、血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、二氧化碳结合力(carbon dioxide combining power, CO₂CP)等。③肿瘤影像特征:是否单发肿瘤、肿瘤直径、肿瘤边界是否清晰、有无淋巴结肿大、是否合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombosis, PVTT)、是否合并胆管侵犯。④肿瘤病理特征:肿瘤分化程度、是否合并微血管浸润(microvascular invasion, MVI)等。

1.2 研究方法 纳入标准:病理确诊HCC;肝癌分期为巴塞罗那肝癌(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期0~C期或中国肝癌(China liver cancer, CNLC)分期I~IIIa期;肝功能为Child-Pugh分级A或B级;均接受根治性肝切除术,术前未接受任何抗肿瘤治疗;临床资料及随访资料完整。排除标准:病理确诊为其他恶性肿瘤;非首次确诊HCC;既往有其他肿瘤病史;肿瘤肝外转移;肝功能Child-Pugh C级;患者数据缺失;有严重的器质性病变及

围手术期死亡病例。

随访:所有患者均通过门诊或者住院期间进行随访。患者在出院后半年内每1~2个月随访1次。随后每3~6个月随访1次。在随访期间,每例患者均接受了常规肝功能检查、血清AFP和超声检查。当怀疑复发时,使用增强计算机断层扫描(computed tomography,CT)或增强磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)确认诊断。复发的定义为两种影像学检查或穿刺活检证实为新生肿瘤结节。本次研究以肝癌复发作为研究终点。无瘤生存(disease free survival,DFS)期被定义为从肝切除到诊断肿瘤复发的时间。所有患者随访至2022年5月1日。

1.3 统计学方法 统计数据采用SPSS 26.0软件进行分析,计数资料采用例(%)表示,组间比较采用卡方检验。使用X-Tiles 3.6.1软件确定连续数据的最佳截断值并转化为二分类变量。Cox回归模型进行单因素分析, $P<0.05$ 则纳入多因素分析。所有 P 值均由双尾检验得出, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。内部验证使用R 4.1.3软件,采用bootstrap自助抽样法进行内部验证^[15]。使用一致性指数(C-index)来评价模型预测准确度。预测模型均以列线图表示;根据列线图得分对患者进行分组,利用Kaplan-Meier曲线评估各组DFS。并通过绘制受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC曲线),比较预测模型与BCLC分期、CNLC分期、美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer,AJCC)分期、日本综合分期(Japan Integrated Staging Score,JIS)评分、中国香港肝癌(Hong Kong Liver Cancer,HKLC)分期的曲线下面积(area under the curve,AUC),评估其应用价值。

2 结果

2.1 临床资料分析 共纳入262例患者,其中男性215例(82.06%),女性47例(17.94%),年龄60岁以上患者65例(24.81%),HBsAg阳性188例(71.76%),HCVAb阳性188例(71.76%),行抗病毒治疗患者92例(35.11%),肝硬化患者155例(59.16%)。肿瘤单发患者245例(93.51%),肿瘤直径 ≥ 50 mm患者104例(39.70%),肿瘤边界模糊患者146例(55.73%),合并胆管侵犯2例(0.76%),合并PVTT患者14例(5.34%),合并淋巴结肿大21例(8.02%)。行p-TACE患者138例(52.67%)。Child-Pugh A级

257例(98.09%),B级5例(1.91%)。肿瘤低分化患者29例(11.07%),中分化233例(88.93%)。合并MVI患者80例(30.53%)。ALBI评分1级患者217例(82.82%),2级45例(17.18%)。

2.2 Cox比例风险模型单因素及多因素分析 采用X-Tiles 3.6.1软件确定AFP、ALT、AST、ALP、GTP、LMR、Fg的最佳截断值分别为 $40 \mu\text{g/L}$ 、 62gU/L 、 27U/L 、 95U/L 、 36U/L 、 4.6 、 2.85g/L 。单因素Cox回归模型分析显示, $P<0.05$ 则纳入多因素分析。经多因素分析,发现肿瘤直径 ≥ 50 mm、GTP $\geq 36 \text{U/L}$ 、MVI和PVTT(表1)是影响肝癌肝切除术后肿瘤复发的独立危险因素($P<0.05$)。

将患者按照肿瘤直径 ≥ 50 mm、GTP $\geq 36 \text{U/L}$ 、MVI、MPVI分组绘制Kaplan-Meier生存曲线并进行组间的比较,得到DFS生存曲线图(图1),并进行Log-rank检验。得出肿瘤直径 <50 mm、GTP $<36 \text{U/L}$ 、MVI阴性、MPVI阴性患者的术后1年、3年及5年的DFS率,均分别高于肿瘤直径 ≥ 50 mm、GTP $\geq 36 \text{U/L}$ 、MVI阳性、PVTT阳性患者,差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.3 构建列线图模型并验证 根据多因素Cox回归模型分析结果构建用于预测肝癌切除术后患者复发风险的模型,建立出模型表达式为 $h(t)=h_0\exp(0.527x_1+0.613x_2+0.712x_3+1.423x_4)$,其中 x_1 、 x_2 、 x_3 、 x_4 分别代表肿瘤直径 ≥ 50 mm、GTP $\geq 36 \text{U/L}$ 、MVI、PVTT。对以上因素进行列线图的构建,通过列线图计算出的分数总合可得到1年、3年、5年的复发概率,从而获得对应患者的复发风险。其中列线图C-index为0.727(95%CI:0.674~0.780)。对模型进行矫正,可得1年、3年及5年的矫正曲线图(图2),采用bootstrap自助抽样法对预测模型选择1000次重复进行内部验证。校准后C-index得分0.720,提示模型具有较高的准确度。

根据列线图,为方便计算,将各因素得分除以10,得到肿瘤直径 ≥ 50 mm、GTP $\geq 36 \text{U/L}$ 、MVI阳性、PVTT阳性得分分别为3.5分、4分、4.8分、10分,阴性为0分。最低分为0分,最高分22.3分。根据得分区间均分为6组,绘制DFS生存曲线图(图3),将Kaplan-Meier生存曲线进行Log-rank检验,差异有统计学意义($\chi^2=93.651$, $P<0.001$)。通过比较列线图建立的预测模型与BCLC分期、CNLC分期、AJCC分期、JIS评分、HKLC分期的ROC曲线AUC,评估其应用价值(图3)。该预测模

表1 患者进行Cox比例风险模型单因素及多因素分析情况

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
AFP \geq 40 μ g/L	1.573 (1.067~2.391)	0.022		
ALT \geq 62 U/L	1.741 (1.068~2.838)	0.026		
AST \geq 27 U/L	1.554 (1.039~2.326)	0.032		
ALP \geq 95 U/L	1.700 (1.139~2.538)	0.009		
GTP \geq 36 U/L	2.574 (1.649~4.018)	<0.001	1.845 (1.160~2.935)	0.010
Fg \geq 2.85 g/L	1.623 (1.099~2.397)	0.015		
肿瘤直径 \geq 50 mm	2.523 (1.706~3.731)	0.001	1.694 (1.111~2.585)	0.014
PVTT(1=是, 0=否)	6.652 (3.659~12.095)	0.001	4.150 (2.218~7.763)	<0.001
淋巴结肿大(1=是, 0=否)	2.262 (1.260~4.062)	0.006		
肿瘤分化(低=1, 中高=0)	1.082 (1.082~3.155)	0.025		
MVI(1=是, 0=否)	2.693 (1.816~3.994)	0.001	2.038 (1.352~3.072)	0.001
LMR \geq 4.6	0.549 (0.330~0.914)	0.021		
PLR	1.003 (1.000~1.006)	0.043		
ALRI	1.005 (1.000~1.009)	0.033		
SII	1.000 (1.000~1.001)	0.013		

注: AFP, 甲胎蛋白; ALT, 丙氨酸转氨酶; AST, 天门冬氨酸转氨酶; ALP, 碱性磷酸酶; GTP, γ -谷氨酰基转移酶; Fg, 纤维蛋白原; PVTT, 门静脉癌栓; MVI, 微血管浸润; LMR, 淋巴细胞与单核细胞比值; PLR, 血小板与淋巴细胞比值; ALRI, 天冬氨酸转氨酶与淋巴细胞比值; SII, 系统性免疫炎症指数。

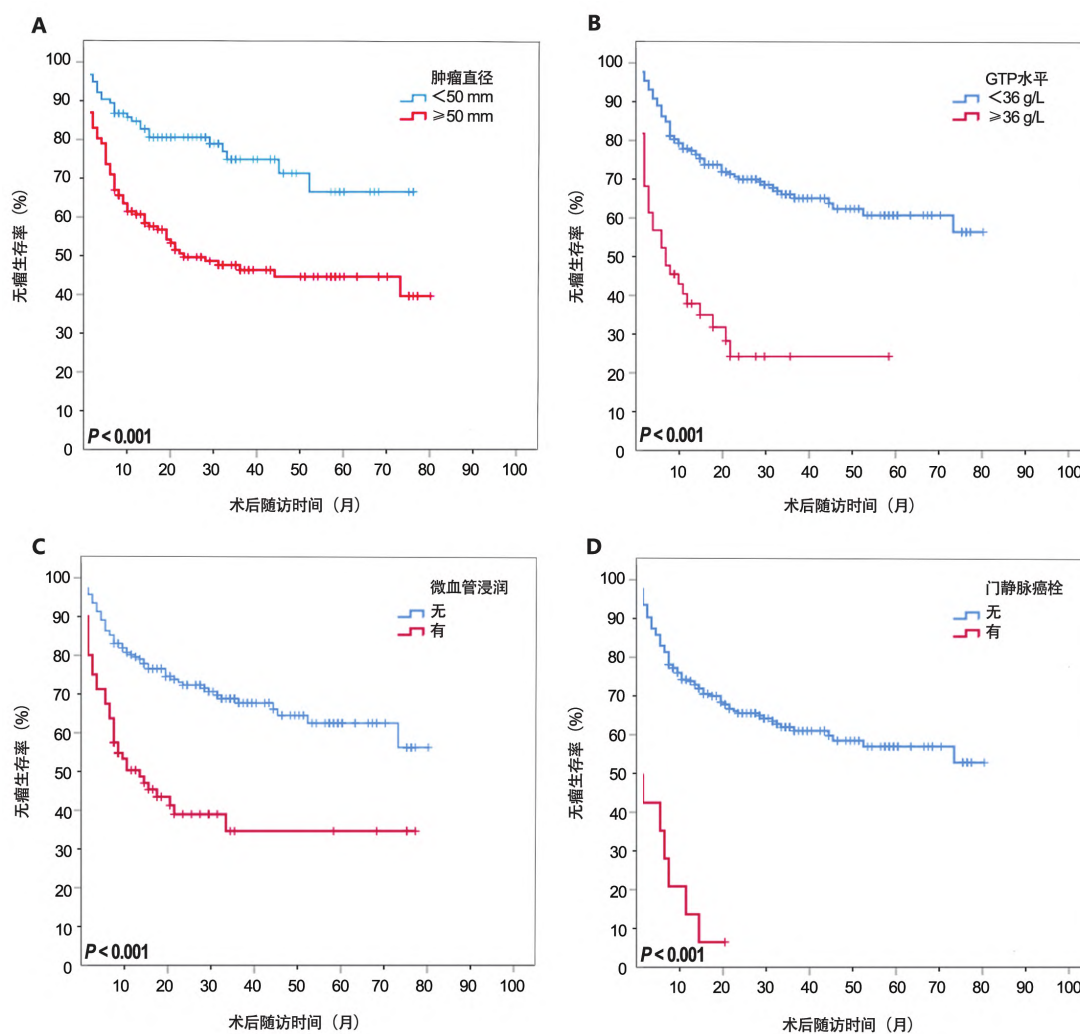


图1 多因素Cox分析危险因素生存曲线图

注: A, 不同肿瘤直径分组生存曲线图; B, 不同 γ -谷氨酰基转移酶(GTP)分组生存曲线图; C, 不同微血管浸润生存曲线图; D, 不同门静脉癌栓生存曲线图。

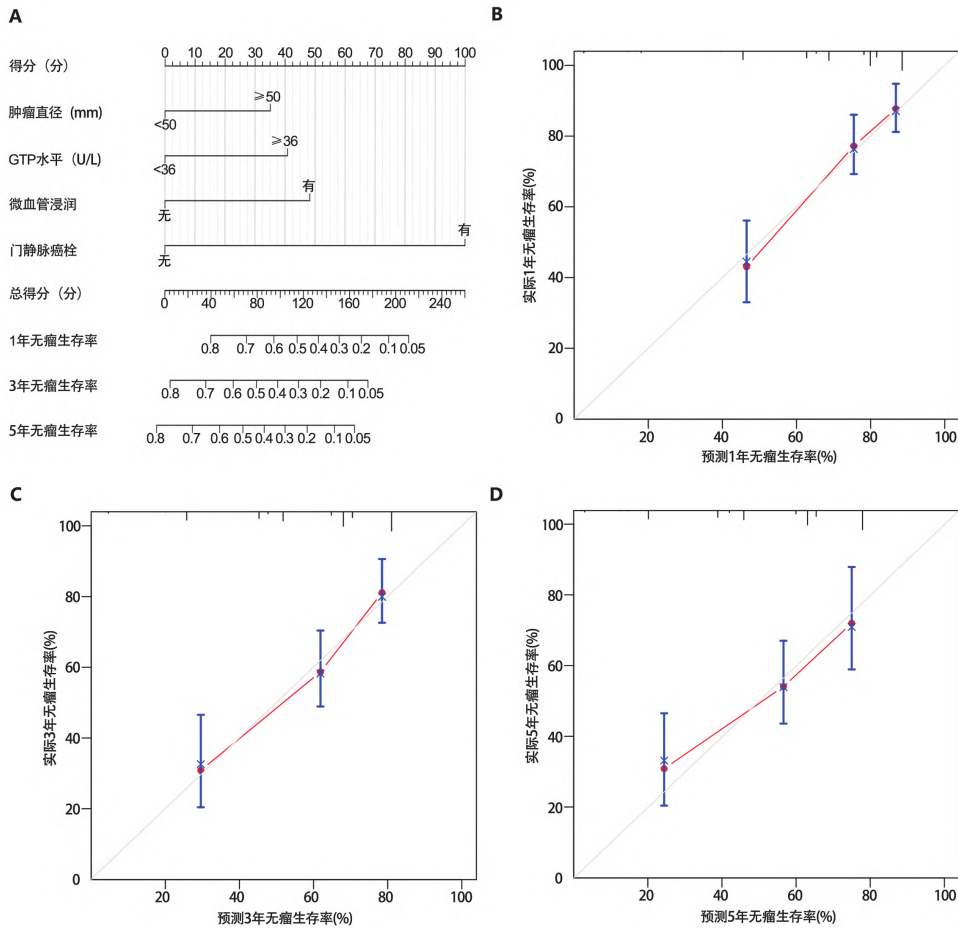


图2 肝癌术后复发预测模型列线图及修正曲线图

注:A,肝癌切除术后复发列线图预测模型;B,第1年修正曲线;C,第3年修正曲线;D,第5年修正曲线。

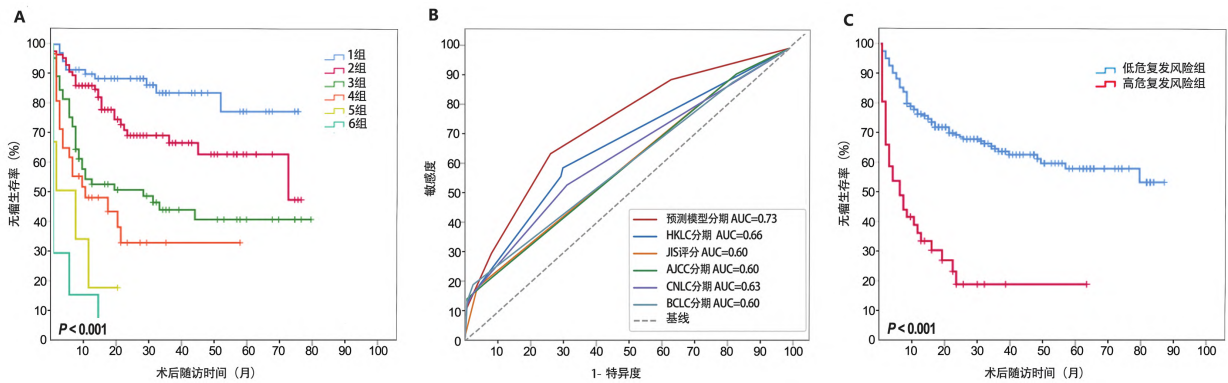


图3 预测模型分组生存曲线图与ROC曲线对比图

注:A,列线图模型分组生存曲线;B,列线图预测模型与各肝癌分期的ROC曲线对比;C,高危复发风险及低危复发风险的无瘤生存率生存曲线图。

型 ROC 曲线的曲线下面积为 0.73，高于 BCLC 分期、CNLC 分期、AJCC 分期、JIS 评分、HKLC 分期等国际常用肝癌分期，证明该列线图模型对肝癌术后的治疗具有一定的指导意义。

为了便于评估肝癌患者预后,将患者分为高危复发风险及低危复发风险两组。先利用 X-lite 软件进行分层,得到总评分的最佳截断值为 12.3 分,根据截断值进行分组得到两组 DFS 的生存曲线

图(图3),其中低危复发风险患者1年、3年及5年DFS率为77.8%、66.1%、60.7%;高危复发风险患者1年、3年及5年DFS率为37.9%、24.2%、24.2%;将Kaplan-Meier生存曲线进行Log-rank检验,差异有统计学意义($\chi^2=43.742, P<0.001$)。

3 讨论

肝癌复发与很多因素相关,如肿瘤数目、AFP、肝炎感染、MVI、PVTT、AFP、肝炎感染、肝硬化、术后有无预防性TACE等等。本次回顾性分析患者多为BCLC0~A3期以及CNLC Ia~IIa期的肝癌患者,93.5%为单发肿瘤,这可能是本次回归性研究肿瘤数目对于肝癌复发没有统计学差异的原因。直径 ≥ 50 mm的为肝癌,手术切除是大肝癌唯一治愈性的手段,然而大肝癌相对于较小肿瘤具有更高的复发率^[9]。中国肝癌指南认为p-TACE可以早期发现病灶及残存的肿瘤,而刘鹏飞等^[16]通过对433例肝癌术后患者随访发现,术后1~2个月内行预防性TACE有助于减少1年内的近期复发率,可作为常规的预防手段,但对远期复发率无影响^[21]。然而,Qiu等^[6]对512例肝癌根治术后患者进行的回顾性研究表明,对于未合并PVTT的患者,p-TACE可以延长患者的DFS期。而对于合并PVTT患者,其对DFS无显著影响。早期复发指术后2年内复发的肝癌,超过60%的肝癌复发都属于早期复发^[17-18]。而MVI是肝癌早期复发的重要因素^[17,19-21]。PVTT属于BCLC分期C期以及CNLC分期IIIa期,中国肝癌指南并没有将手术切除作为首选,BCLC分期不建议手术治疗。本次列线图构建的模型中PVTT是危险度最高的危险因素,合并其他3项危险因素的任意一项即为高危复发风险患者,1年DFS率低于37.9%。大部分肝癌患者AFP会大于正常值,但也有部分肝癌患者AFP为阴性,一项包含419例肝癌患者的队列研究通过建立列线图预测模型后发现,AFP阴性患者的预后不良与BMI、肿瘤分期、远处转移、HBsAg、乳酸脱氢酶、GTP、ALB等因素密切相关^[22]。Yang等^[23]研究发现乙型肝炎病毒感染是肝癌患者发生门静脉血栓的重要病因,可能是通过创造免疫抑制的微环境,有利于播散性肝癌细胞在门静脉系统中定植。还有研究认为HBsAg水平与肝癌术后晚期复发相关^[20]。

GTP升高常见于肝硬化、慢性肝炎等疾病,Carr

等^[24]通过回顾性分析意大利2706例独立巨型肝癌患者的资料,建立了肝癌的侵袭性指数模型,发现GTP、总胆红素以及血小板计数等与巨型独立肝癌的高侵袭性相关,其中GTP具有最高的比值比。早年已有研究证实肝癌组织中的B型GTP mRNA往往提示着预后较差^[25]。本次模型纳入了GTP,也符合这一结论。但GTP预测肝癌的具体机制,仍有待我们进一步探讨。

本研究通过回顾性分析肝癌切除术后患者的相关资料,进行Cox比例风险回归模型,构建了肝癌切除术后复发预测模型的列线图并通过C指数内部验证,与BCLC分期等国际常用肝癌分期进行了ROC曲线的对比,结果反映该模型准确度较高,可以结合临床实际情况对高危复发患者及早进行干预防止患者术后复发。本研究旨在构建肝癌切除术后复发模型,p-TACE单因素分析无统计学意义,可能与治疗方案有关,重点对复发风险高的患者进行了p-TACE。本次研究未对AFP阴性及阳性患者进一步分组,比较分析AFP阴性及阳性患者各自的独立危险因素。且研究样本量较少,缺乏多中心数据支持,缺乏外部验证。部分依靠病例获得的资料具有主观性且较多缺失,如是否规律抗病毒治疗、腹水、术后并发症等。后续将会继续收集患者资料,并联合其他中心进行研究,构建基于多中心的原发性肝细胞癌切除术后复发及死亡预测模型。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 金保, 杜顺达, 毛一雷, 等. 《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》更新要点解读 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13(5): 789-795.
- [3] FENG Z, WANG M, CHEN Z, et al. Risk factors and long-term prognosis of beyond-Milan recurrence after hepatectomy for BCLC stage 0/A hepatocellular carcinoma: A large-scale multicenter study [J]. Surgery, 2022, 172(4): 1147-1155.
- [4] HUANG D, LIU T, LU W, et al. Comparison of portal and capsular microscopic vascular invasion in the outcomes of early HCC after curative resection [J]. Am J Can Res, 2022, 12(6): 2659.
- [5] LIAO C, CHENG Y, YU C, et al. A Scoring System for Predicting Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Based on Quantitative Functional MRI [J]. J Clin Med, 2022, 11

- (13):3789.
- [6] QIU Y, YANG Y, WANG T, et al. Efficacy of Postoperative Adjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma Patients With Microscopic Portal Vein Invasion [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:831614.
- [7] ZHANG Q, LI Q, SHANG F, et al. The Benefits of Radical Treatments with Synchronous Splenectomy for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Hypertension [J]. *Cancers*, 2022, 14(13):3155.
- [8] ROAYAIE S, OBEIDAT K, SPOSITO C, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers [J]. *Hepatology*, 2013, 57(4):1426–1435.
- [9] NGUYEN –KHAC V, BRUSTIA R, RHAJEM R, et al. Liver resection for single large hepatocellular carcinoma: a prognostic factors study [J]. *Ann Hepatol*, 2022, 27(6):100739.
- [10] SHI HY, LEE KT, CHIU CC, et al. 5 –year recurrence prediction after hepatocellular carcinoma resection: deep learning vs. Cox regression models [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(6):2876–2890.
- [11] CHEN T, DAI X, DAI J, et al. AFP promotes HCC progression by suppressing the HuR–mediated Fas/FADD apoptotic pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10):822.
- [12] FORCE M, PARK G, CHALIKONDA D, et al. Alpha–Fetoprotein (AFP) and AFP–L3 Is Most Useful in Detection of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Patients after Tumor Ablation and with Low AFP Level [J]. *Viruses*, 2022, 14(4).
- [13] YANG C, LUO YG, YANG HC, et al. Effects of Early TACE Refractoriness on Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Real–World Study [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9:621–631.
- [14] XIANG YJ, WANG K, YU HM, et al. Hazard rate for postoperative recurrence in patients with hepatocellular carcinoma at BCLC stage 0 or A1: A multicenter observational study. [J]. *Hepatol Res*, 2022, 52(11):947–956.
- [15] BERARDI G, MORISE Z, SPOSITO C, et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child –Pugh B cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1):75–84.
- [16] 刘鹏飞, 刘荣华, 徐荷, 等. 原发性肝癌术后预防性 TACE 的意义(附 433 例病例随访)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2005, 11(2):81–82.
- [17] IMAMURA H, MATSUYAMA Y, TANAKA E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. *J Hepatol*, 2003, 38(2):200–207.
- [18] WU JC, HUANG YH, CHAU GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B –related hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2009, 51(5):890–897.
- [19] CHENG Z, YANG P, QU S, et al. Risk factors and management for early and late intrahepatic recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after curative resection [J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(5):422–427.
- [20] SOHN W, PAIK YH, KIM JM, et al. HBV DNA and HBsAg levels as risk predictors of early and late recurrence after curative resection of HBV–related hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(7):2429–2435.
- [21] ZHANG X, LI J, SHEN F, et al. Significance of presence of microvascular invasion in specimens obtained after surgical treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(2):347–354.
- [22] WANG X, MAO M, HE Z, et al. Development and Validation of a Prognostic Nomogram in AFP–negative hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(1):221–228.
- [23] YANG P, LI QJ, FENG Y, et al. TGF–beta–miR–34a–CCL22 signaling –induced Treg cell recruitment promotes venous metastases of HBV –positive hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(3):291–303.
- [24] CARR BI, GUERRA V, GIANNINI EG, et al. An HCC Aggressiveness Index and blood GTP, bilirubin and platelet levels [J]. *J Integr Oncol*, 2016, 5(172):2.
- [25] SHEEN IS, JENG KS, TSAI YC. Is the expression of gamma – glutamyl transpeptidase messenger RNA an indicator of biological behavior in recurrent hepatocellular carcinoma? [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(3):468–473.