

原发性肝细胞肝癌微血管浸润分级的危险因素预测

刘永倩, 赵新湘

【摘要】 目的:肝切除术前预测肝细胞肝癌(HCC)微血管浸润(MVI)的分级有助于患者治疗策略的选择和预后的评估,本文对原发性 HCC 的 MVI 分级预测进行研究。**方法:**对 117 例经术后病理证实的原发性 HCC 患者进行回顾性研究,分析患者的基线资料及各项临床指标(性别、年龄、AFP、肝炎和肝硬化有无)、影像特征(肿瘤直径、数量、包膜)、病理(Edmondson 分级),将所有病例分为 M0(无 MVI)、M1(MVI 低危组)和 M2(MVI 高危组)三组。采用单因素秩和检验、logistic 回归、ROC 曲线进行统计学分析。**结果:**单因素秩和检验显示不同 MVI 分级患者的肿瘤直径、包膜的差异有统计学意义($P < 0.001$),不同 MVI 分级的病理 Edmondson 分级差异也有统计学意义($P = 0.037$),其余因素在不同 MVI 分级中差异均无统计学意义($P > 0.05$);进一步有序多分类 logistic 回归分析显示肿瘤直径($OR = 0.195, P < 0.001$)、包膜($OR = 6.772, P < 0.001$)及 Edmondson 分级($OR = 5.720, P = 0.040$)为肝癌 MVI 分级的独立预测因子。预测 MVI 分级的最佳肿瘤直径临界值为 3.9 cm,直径 > 3.9 cm 是 MVI 2 级的预测因子,其敏感度为 92%,特异度为 48.9%,曲线下面积(AUC)为 0.764(95%CI:0.656~0.872, $P < 0.001$)。**结论:**肿瘤直径和包膜可作为术前肝癌 MVI 分级的有效预测指标,其预测效果与术后 Edmondson 分级相同。预测原发性 HCC 的 MVI 级别的最佳肿瘤直径阈值为 3.9 cm。

【关键词】 肝肿瘤;微血管浸润;分级;危险因素

【中图分类号】 R735.7;R365 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)11-1453-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.11.016

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Risk factors for predicting the grade of microvascular invasion in primary hepatocellular carcinoma LIU Yong-qian, ZHAO Xin-xiang. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

【Abstract】 Objective: Predicting the grade of hepatocellular carcinoma (HCC) microvascular infiltration (MVI) prior to hepatectomy is helpful in the selection of therapeutic strategies and prognostic assessment of patients. Therefore, this study aimed to predict the grade of MVI in HCC. **Methods:** A retrospective study was conducted on 117 patients with HCC which confirmed by postoperative pathology. Baseline data and clinical indicators (gender, age, AFP level, hepatitis or not, liver cirrhosis or not), imaging characteristics (tumor diameter, number, envelop), and pathological data (Edmondson grading) were analyzed. All cases were divided into M0 (no MVI), M1 (MVI low-risk group), and M2 (MVI high-risk group) groups. Statistical analysis was conducted by single factor rank-sum test, logistic regression, and ROC curve. **Results:** The single-factor rank-sum test showed that the differences in tumor diameter and capsule of patients with different MVI grades were statistically significant ($P < 0.001$), and the Edmondson grade differences were also statistically significant ($P = 0.037$). There were no significant differences among other factors in different MVI grade ($P > 0.05$). Further logistic regression analysis showed that tumor diameter ($OR = 0.195, P < 0.001$), capsule ($OR = 6.772, P < 0.001$), and Edmondson grade ($OR = 5.720, P = 0.040$) were independent predictors of HCC MVI grade ($P < 0.05$). The optimal tumor diameter cutoff value for predicting MVI grade was 3.9 cm. Diameter > 3.9 cm was a predictor of MVI 2. Its sensitivity was 92%, specificity was 48.9%, and the area un-

作者单位: 650101 昆明, 昆明医科大学第二附属医院放射科

作者简介: 刘永倩(1994—), 女, 云南昭通人, 硕士研究生, 主要从事心脏磁共振成像研究。

通讯作者: 赵新湘, E-mail: zhaoxinxiang06@126.com

基金项目: 云南省中青年学术技术带头人培养项目(2015HB068); 云南省卫生和计划生育委员会医学学科带头人培养项目(D-201646)

der the curve (AUC) was 0.764 (95%CI was 0.656~0.872, $P < 0.001$). **Conclusion:** Tumor diameter and capsule can be used as useful predictors of preoperative HCC MVI grade, with the same predictive effect as postoperative Edmondson grading. The optimal threshold of tumor diameter for predicting MVI grade is 3.9cm.

[Key words] Liver neoplasms; Microvascular invasion; Grading; Risk factors

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是成年人最常见的原发性肝癌, 约占所有肝癌的 80%, 估计每年全球有 78.2 万新发病例^[1], 也是导致癌症相关死亡的第三大原因^[2]。虽然肝癌的治疗方式在不断发展, 但肝切除术仍是许多患者的首选治疗方法^[3]。然而, 由于肝切除术后的高复发率, HCC 患者的远期生存率仍待提高。血管侵犯是导致 HCC 早期复发的危险因素。此外, 伴有血管浸润的肝癌患者的复发也限制了后期各种治疗方法的运用, 比如再次肝切除和射频消融(radiofrequency ablation, RFA), 从而导致了较差的生存期^[4]。

血管侵犯可分为大血管侵犯和微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)^[5]。常规影像学检查对大血管侵犯诊断及发现没有问题, 但要发现 MVI 则很困难, 目前 MVI 主要根据术后病理来诊断。如何在术前行 HCC 患者行 MVI 预测是目前研究的热点。但之前大多数研究并未将 MVI 的组织学特征进行细分, 如癌栓对血管的侵犯程度、癌栓癌细胞数量、侵犯脉管数量、分布范围等, 因为不同的组织学特征的临床病理特征不同^[4,6], 所以有必要对 MVI 进行分级, 但目前关于 MVI 分级预测的研究相对较少, 多局限于 MIV 阳性或阴性的预测。HCC 患者在肝切除术前如能尽早地预测 MVI 分级的高低可更好有助于治疗方案的选择和预后的评估, 因此本文对此进行研究。

材料与方法

1. 一般资料

本研究纳入了昆明医科大学第二附属医院肝胆四个病区 2013 年 9 月—2015 年 11 月肝切除术后 117 例 HCC 患者, 其中男 98 例(83.8%), 女 19 例(16.2%), 年龄 35~82 岁。排除标准: ①术后 30 天内手术相关死亡; ②手术切缘阳性; ③大血管侵犯(影像学显示主要侵犯门静脉或肝静脉分支); ④病例资料不完整; ⑤肝功能 C 级。

2. 定义

MVI 定义为病理切片中发现微静脉内有成团的癌细胞且周围有明确的内皮细胞环绕, 分为三个级别: M0 为未发现 MVI; M1 为低危组(近癌旁肝组织中出现且不超过 5 个 MVI); M2 为高危组(近癌旁肝组织中出现或至少有 6 个 MVI)。按照 Edmondson 病理

分级, I 级为高分化, II~III 级为中分化, IV 级为低分化。

3. 分组

记录患者的各项基线及临床指标(性别, 年龄, AFP, 有无乙型肝炎、病理活检肝硬化)、影像特征(肿瘤直径、数量、包膜)、病理(Edmondson 分级)。将患者按照性别分为男、女两组; 按年龄分为 ≤ 50 岁, > 50 岁两组; 按甲胎蛋白(AFP)水平分为 $< 100\mu\text{g/L}$ 、 $100\sim 400\mu\text{g/L}$ 、 $> 400\mu\text{g/L}$ 三组; 按有无肝硬化分为无肝硬化组和有肝硬化组; 按有无肝炎分为无肝炎组和有肝炎组; 按癌灶直径分为 $\leq 4\text{ cm}$ 和 $> 4\text{ cm}$ 两组; 按癌灶包膜分为无包膜、包膜不完整、包膜完整三组; 按肿瘤分化程度分为低、中、高分化三组。

4. 统计学分析

采用 SPSS 21.0 进行统计分析, 采用 Kruskal-Wallis 检验及 Mann-Whitney 检验进行单因素分析, 对 MVI 级别三组患者的基线资料、临床病理指标及影像学参数进行组间比较; 以肝癌并发 MVI 的三个级别作为因变量, 将单因素分析中 $P < 0.2$ 的因素纳入多因素回归分析中作为自变量, 构建有序多分类 logistic 回归模型, 分析影响肝癌 MVI 级别的独立危险因素。绘制 ROC 曲线分析肿瘤直径范围预测 MVI 分级的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肝癌 MVI 级别的单因素分析

三组患者在肿瘤直径、包膜方面差异有显著统计学意义($P < 0.001$, 图 1~3), 在肿瘤 Edmondson 病理分级方面差异有统计学意义($P = 0.037$), MVI 2 级患者中肿瘤直径 $> 4\text{ cm}$ 、无包膜及肿瘤低分化程度的比例明显高于 MVI 0 和 MVI 1 级患者中的比例(图 3); 三组在性别, 年龄, AFP 水平, 有无肝炎、肝硬化, 肿瘤数量上差异无统计学意义(P 均 > 0.05 , 表 1)。

2. 肝癌 MVI 级别的有序多分类 logistic 回归分析

肿瘤直径($OR = 0.195$, $P < 0.001$)、包膜($OR = 6.772$, $P < 0.001$)及 Edmondson 分级($OR = 5.720$, $P = 0.040$)为影响肝癌 MVI 级别的独立危险因素(均 $P < 0.05$, 表 2)。

3. 确定最佳临界值

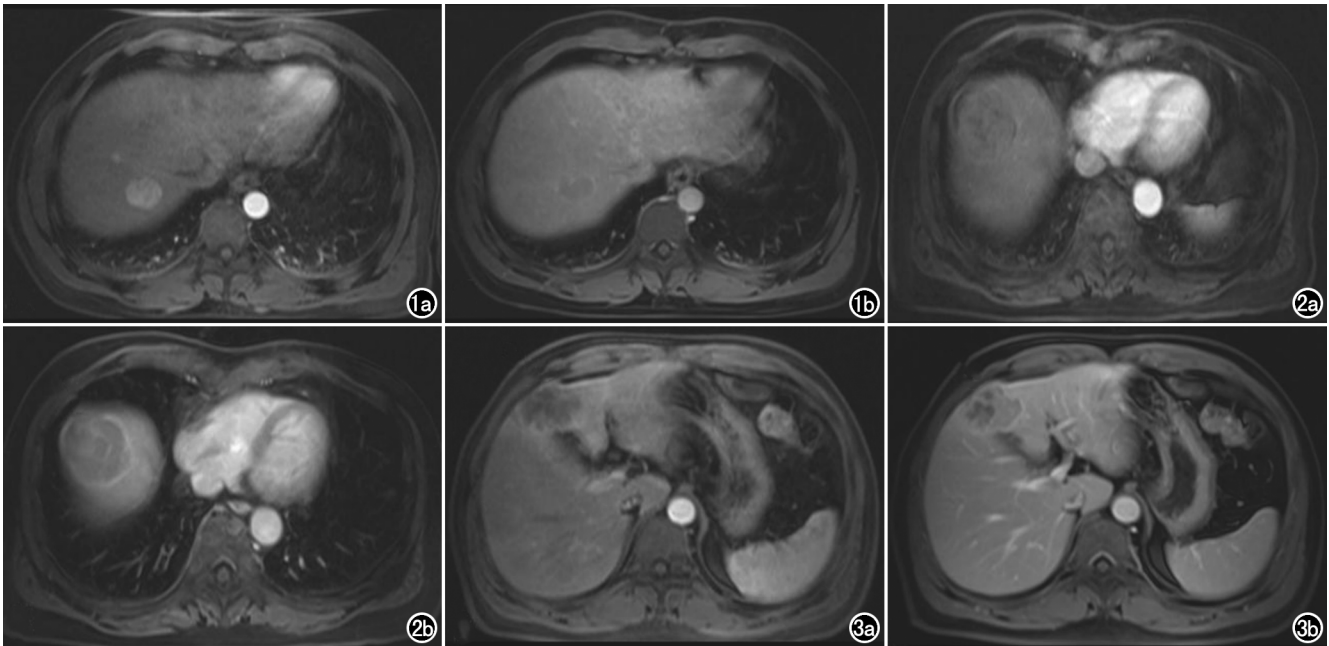


图 1 增强扫描示肝右后叶上段肝细胞肝癌,直径约 2cm,肿块有完整包膜,病理诊断为高分化,微血管浸润分级为 M0。a)动脉期;b)门脉期。 图 2 增强扫描示肝右前叶上段肝细胞肝癌,直径约 5cm,包膜不完整,病理诊断为中分化,微血管浸润分级为 M1。a)动脉期;b)门脉期。 图 3 增强扫描示肝左内叶肝细胞肝癌,直径约 4cm,无包膜,病理诊断为中分化,微血管浸润分级为 M2。a)动脉期;b)门脉期。

表 1 三组患者临床基线资料比较 [例(百分比)]

患者特征	合计	MV0 (n=52)	MV1 (n=40)	MV2 (n=25)	H/ Z 值	P 值
性别					-0.477	0.633
男	98	43(82.7%)	33(82.5%)	22(88.0%)		
女	19	9(17.3%)	7 (17.5%)	3(12.0%)		
年龄					-1.835	0.067
≤50 岁	48	18(34.6%)	15(37.5%)	15(60.0%)		
>50 岁	69	34(65.4%)	25(62.5%)	10(40.0%)		
直径					-3.533	<0.001
≤4cm	66	38(73.1%)	21(52.5%)	7(28.0%)		
>4cm	51	14(26.9%)	19(47.5%)	18(72.0%)		
数量					1.581	0.454
1 个	100	45(86.5%)	36(90.0%)	19(76.0%)		
2 个	5	2(3.8%)	3(7.5%)	0		
多个	12	5(9.6%)	1(2.5%)	6(24.0%)		
包膜					19.185	<0.001
无	12	9(17.3%)	2(5.0%)	1(4.0%)		
不完整	52	15(28.8%)	14(35.0%)	23(92.0%)		
完整	53	28(53.8%)	24(60.0%)	1(4.0%)		
病理分级					6.586	0.037
低	12	3(5.8%)	4(10.0%)	5(20.0%)		
中	91	43(82.7%)	30(75.0%)	18(72.0%)		
高	14	6(11.5%)	6(15.0%)	2(8.0%)		
血清 AFP					4.526	0.104
<100ug/L	70	36(69.2%)	23(57.5%)	11(44.0%)		
100~400ug/L	25	7(13.5%)	11(27.5%)	7(28.0%)		
>400ug/L	22	9(17.3%)	6(15.0%)	7(28.0%)		
肝硬化					-0.526	0.599
有	82	36(69.2%)	28(70.0%)	18(72.0%)		
无	35	16(30.8%)	12(30.0%)	7(28.0%)		
肝炎					-0.843	0.399
有	98	42(80.8%)	34(85.0%)	22(88.0%)		
无	19	10(19.2%)	6(15.0%)	3(12.0%)		

根据肿瘤直径的预测效能绘制 ROC 曲线(图 4), 曲线下面积(area under the curve,AUC)为 0.764, 95%置信区间(95%CI)为 0.656~0.872($P<0.001$),

AUC 为 0.70~0.90,即肿瘤直径预测 MVI 分级有中等的准确性,肿瘤直径预测 MVI 分级最佳临界值为 3.9 cm,即直径>3.9 cm 可预测为 MVI 2 级,此时敏感度为 92.0%,特异度为 48.9%。

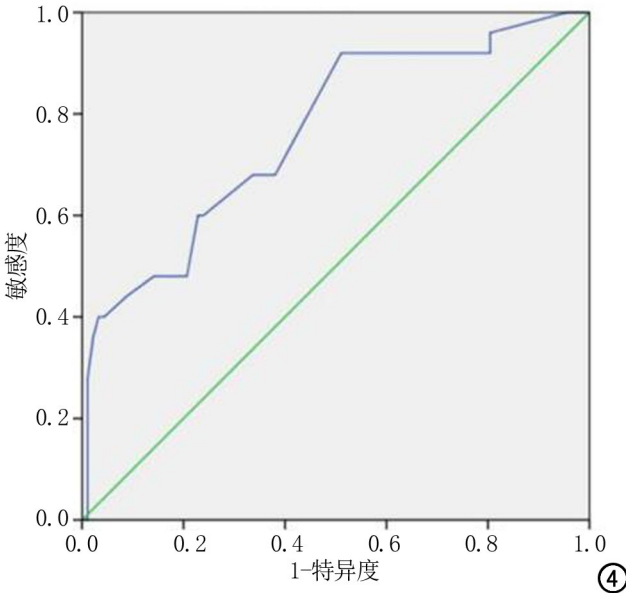


图 4 肿瘤直径预测 MVI 的 ROC 曲线,AUC 为 0.764(95%CI:0.656~0.872),最佳临界值为 3.9 cm,即直径>3.9cm 可预测为 MVI 2 级,此时敏感度为 92.0%,特异度为 48.9%。

表 2 肝癌 MVI 级别的影响因素分析

自变量	偏回归系数	标准误	统计量	P 值	OR 值(95%CI)
年龄					
≤50 岁	0.745	0.4062	3.359	0.067	2.105(0.950~4.668)
>50 岁(对照)					
包膜					
无包膜	-0.445	0.7971	0.312	0.576	0.641(0.134~3.056)
包膜不完整	1.913	0.4340	19.427	0.000	6.772(2.893~15.853)
包膜完整(对照)					
直径					
≤4cm	-1.634	0.4166	15.384	0.000	0.195(0.086~0.442)
>4cm(对照)					
病理分级					
低	1.744	0.8508	4.201	0.040	5.720(1.097~30.313)
中	0.491	0.5934	0.684	0.408	1.634(0.510~5.227)
高(对照)					
血清 AFP					
<100ug/L	-0.798	0.5092	2.454	0.117	0.450(0.166~1.222)
100~400ug/L	-0.179	0.6176	0.084	0.772	0.836(0.249~2.805)
>400ug/L(对照)					

讨 论

1. 患者基线资料、临床指标与 MVI

关于患者的各项基线资料、临床指标与 MVI 的相关性,之前报道的研究结果并不一致。在年龄方面,有研究提出年龄大于 65 岁是 MVI 重要的预测因子^[7]。但也有研究表明年龄不是 MVI 的潜在预测因素^[6,8]。本研究显示年龄与 MVI 的发生及其分级没有统计学相关性。性别方面,多项研究表明性别与 MVI 无关^[6,8]。本研究也显示性别与 MVI 分级无关。关于血清 AFP 水平,有研究提出 AFP 水平可作为潜在预测因子,可用于预测肝癌根治性切除后的早期复发,提示可能存在潜在的微血管侵犯,多项研究提示血清 AFP>400 ug/L 为 MVI 存在的危险因素^[7,9]。然而本组研究中 AFP 水平与 MVI 的分级未见相关性。有研究表明患者有无肝硬化或肝炎与 MVI 没有显著预测意义^[8]。对此,本研究也未发现相关性。

2. 影像学指标与 MVI

关于影像学指标与 MVI 的相关性,之前报道的研究结果也不一致。Chandarana 等^[10]研究显示肿瘤直径与微血管侵犯没有显著的相关性,但多项研究证实肿瘤直径越大,发生 MVI 的可能性越大^[11],只是研究认可肿瘤直径不同,有研究提出肝癌肿瘤的直径>5 cm 是预测 MVI 的危险因素^[8],有研究提出预测 MVI 的危险因素是肿瘤直径(>8 cm)^[9],也有的表明是肿瘤直径(>4 cm)^[7-8],本组研究显示肿瘤直径大于>3.9 cm 是 MVI 的分级的独立危险因素。关于肿瘤数量,有研究提出即使患者的肿瘤较大,只要是单一病灶,就可以进行肝移植,提示病变的数量是一个重要的预测因素^[10]。对此,Banerjee 等^[11]研究显示肿瘤数量越多,MVI 存在的可能性越大,提出 MVI 通常与肿瘤

负荷有关。此外,也有研究显示肿瘤数量(>3)是 MVI 存在的危险因素^[9]。然而也有研究报道肿瘤数量对 MVI 没有显著预测意义^[8]。本研究结果与之相同,肿瘤数量与 MVI 的分级未见显著相关性。关于肿瘤的包膜,一项研究显示包膜的存在或不存在与微血管侵犯无关^[12]。但多数研究显示包膜缺失和包膜侵犯与 MVI 呈正相关^[13],本组研究显示无包膜或包膜不完整 MVI 级别越高。

3. 病理 Edmondson 分级与 MVI

关于病理 Edmondson 分级与 MVI 的相关性,报道的研究结果也不相同。对于肿瘤的病理分型,有研究显示肿瘤分化可能是一个独立的预后因素,而不是微血管侵犯的标志,即肿瘤的高、中、低分化与 MVI 无关^[10]。但有研究提出肿瘤低分化是 MVI 的重要预测因子^[7-8]。Banerjee 等^[11]也提出 MVI 与不良组织学分级密切相关。本研究结果与之一致,显示肿瘤的分化程度与 MVI 分级具有相关性,肿瘤分化程度越低,MVI 级别越高。

4. 本组研究局限性

首先,本组为回顾性研究,可能在数据收集方面存在偏倚。其次,本组大多数患者有乙肝病毒感染背景,乙肝病毒感染是我国肝癌的主要病因,本研究可能不适用于非肝炎患者,比如北美和欧洲国家的患者。第三,本组患者未使用肝脏特异性对比剂(钆塞酸二钠),Kim 等^[14]认为,钆塞酸二钠肝胆期显示的瘤周低密度对预测 MVI 有很高的特异性。但由于价格因素,并不是所有患者均能承担钆塞酸二钠,此外,MVI 阳性患者,由于肿瘤直径较大,常规钆剂已经能够明确诊断 HCC。

综上,肿瘤的直径和包膜是 MVI 分级的独立危险因素,这提示我们在临床影像工作中需要对病变直径

进行准确的量化、对包膜进行细致的观察和评价,尤其要注意当肿瘤直径 >3.9 cm 时则预示着 MVI 级别的升高,可提供给手术医生更多有价值的信息、更好地指导手术方案的选择。此外,对于术后病理未能开展 MVI 分级的医院,依据传统的 Edmondson 病理分级(肿瘤分化程度),再结合影像特征,也可对 MVI 分级高低进行预测,指导患者的预后。

参考文献:

- [1] Lai MW, Chu YD, Lin CL, et al. Is there a sex difference in postoperative prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 250.
- [2] Wang MD, Li C, Li J, et al. Long-term survival outcomes after liver resection for binodular hepatocellular carcinoma: a multicenter cohort study[J]. Oncologist, 2019, 24(8): e730-e739.
- [3] Suh YJ, Kim MJ, Choi JY, et al. Preoperative prediction of the microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion-weighted imaging[J]. Liver Transpl, 2012, 18(10): 1171-1178.
- [4] Sumie S, Nakashima O, Okuda K, et al. The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(3): 1002-1009.
- [5] 蒋涵羽, 陈婕, 张晗媚, 等. 肝细胞癌微血管侵犯的术前诊断与评估[J]. 放射学实践, 2018, 33(1): 80-84.
- [6] Iguchi T, Shirabe K, Aishima S, et al. New pathologic stratification of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: predicting prognosis after living-donor liver transplantation[J]. Transplantation, 2015, 99(6): 1236-1242.
- [7] Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2010, 102(5): 462-468.
- [8] Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, et al. Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection[J]. World J Surg, 2010, 34(5): 1034-1038.
- [9] Shen J, Wen J, Li C, et al. The prognostic value of microvascular invasion in early-intermediate stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 278.
- [10] Chandarana H, Robinson E, Hajdu CH, et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: is it predictable with pretransplant MRI[J]. AJR, 2011, 196(5): 1083-1089.
- [11] Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2015, 62(3): 792-800.
- [12] Miyata R, Tanimoto A, Wakabayashi G, et al. Accuracy of preoperative prediction of microinvasion of portal vein in hepatocellular carcinoma using superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging and computed tomography during hepatic angiography[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(10): 987-995.
- [13] Lim JH, Choi D, Park CK, et al. Encapsulated hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlations[J]. Eur Radiol, 2006, 16(10): 2326-2333.
- [14] Kim KA, Kim MJ, Jeon HM, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: usefulness of peritumoral hypointensity seen on gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase images[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 35(3): 629-634.

(收稿日期: 2019-11-27 修回日期: 2020-04-09)