

• 腹部影像学 •

基于增强 MRI 影像学征象和血清学指标预测肝细胞癌微血管侵犯的价值

马晓玲,高宛军,何维恒,陈俊,戴志军,陈大治

【摘要】目的:探究肝细胞癌(HCC)增强MRI影像学征象和血清学指标与微血管侵犯(MVI)的关系,旨在术前预测MVI,为评估患者预后和指导个性化治疗决策提供参考。**方法:**回顾性纳入84例经手术病理证实的HCC患者。采用“7点”基线取材法获取病理组织,通过免疫组织化学方法检测MVI,将患者划分为MVI阳性组和MVI阴性组。两位放射科医师回顾患者术前MRI增强图像,独立评估MRI影像学特征。采用单因素分析和多因素逻辑回归分析探究HCC的临床病理学特征、血清学指标和MRI影像学特征与MVI关系。**结果:**84例患者中,34例(40.5%)为MVI阳性,50例(59.5%)为MVI阴性。MVI阳性患者的Ki-67标记指数更高($P=0.027$),甲胎蛋白(AFP)水平更高($P=0.001$),肿瘤长轴直径更大($P<0.001$),短轴直径更大($P<0.001$),更易出现动脉期瘤内强化小动脉($P=0.013$)、瘤周强化($P=0.002$)、瘤周无或不完整强化包膜($P=0.039$)、延迟期不光滑的肿瘤边界($P=0.001$)和微静脉侵犯双特征预测因子(TTPVI)($P<0.001$)。两位放射科医师评估MRI影像学特征具有良好的观察者间一致性。多因素逻辑回归分析显示,AFP、肿瘤长轴直径和TTPVI是与MVI独立相关的因素。联合三个特征诊断MVI的曲线下面积达到0.864(95%CI:0.767~0.881),敏感度为75.8%,特异度为96.0%,阳性预测值为92.6%,阴性预测值为85.7%。**结论:**AFP、肿瘤长轴直径和TTPVI是预测MVI的独立因素,联合患者血清学特征和MRI肿瘤影像学特征对HCC患者的MVI状态具有良好的预测价值,有潜力为HCC治疗决策提供参考依据。

【关键词】肝肿瘤;肝细胞癌;微血管侵犯;磁共振成像;血清学指标

【中图分类号】R445.2;R735.7 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1000-0313(2024)11-1501-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.11.012

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma based on enhanced MRI and serological indices MA Xiao-ling, GAO Wan-jun, HE Wei-heng, et al. Department of Medical Imaging, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750004, China

【Abstract】 **Objective:** To investigate the relationships of serological indicators and contrast-enhanced MRI features with microvascular invasion (MVI) in hepatocellular carcinoma (HCC), with the aim of preoperative prediction of MVI and providing reference for evaluating patient prognosis and guiding personalized treatment. **Methods:** Eighty-four patients with pathologically-confirmed HCC were retrospectively enrolled. Pathological tissues were obtained using the "7-point" baseline sampling method. The patients were divided into MVI positive and negative groups. Two radiologists retrospectively analyzed preoperative MRI and independently evaluated imaging features. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were used to investigate the relationships of clinicopathologic characteristics, serological indicators and MRI features with MVI. **Results:** Of the 84 patients, 34 (40.5%) were MVI-positive and 50 (59.5%) were MVI-negative. MVI positive patients had a higher Ki-67 labelling index ($P=0.027$), a higher level of AFP ($P=0.001$), a larger tumour diameter in the long axis ($P<0.001$), a larger diameter in the short axis ($P<0.001$), and a greater tendency to develop arterial stage intratumoural enhancement of small arteries ($P=0.013$), peritumoural enhancement

作者单位:750004 银川,宁夏回族自治区人民医院医学影像中心(马晓玲、高宛军、何维恒、戴志军、陈大治);430000 武汉,拜耳医疗保健公司(陈俊)

作者简介:马晓玲(1989—),女,宁夏固原人,博士研究生,主要从事影像诊断工作。

通讯作者:陈大治,E-mail:chdazhi@sina.com

基金项目:宁夏自然科学基金(2024AAC03457)

($P=0.002$), no or incomplete peritumoural enhancement of the peritumoural envelope ($P=0.039$), delayed stage non-smooth tumour borders ($P=0.001$) and two-trait predictor of venous invasion (TTPVI) ($P<0.001$). There was good inter-observer agreement between the two radiologists assessing MRI imaging features. Multivariate logistic regression analysis revealed that MVI was independently associated with AFP, tumor size and TTPVI in patients with HCC. The area under the curve for combining the three features to diagnose MVI reached 0.864 (95% CI: 0.767~0.881), with a sensitivity of 75.8%, a specificity of 96.0%, a positive predictive value of 92.6%, and a negative predictive value of 85.7%. **Conclusion:** AFP, tumor size and TTPVI are independent factors for predicting MVI. The proposed combined model achieved a promising performance for noninvasively predicting MVI in HCC, with the potential to provide a reference basis for decision-making on HCC treatment.

【Key words】 Liver neoplasms; Hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion; Magnetic resonance imaging; Serological indicators

肝细胞癌(hapatocellular carcinoma, HCC)是最常见的肝脏恶性肿瘤之一,是全球癌症相关死亡的主要病因,2022年HCC新增死亡人数在全球癌症相关死亡人数中位居第三^[1]。手术切除和肝移植是HCC的主要治疗方法,但仍预后不佳,五年总生存率仅为10%~20%^[2]。微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)是指显微镜下被覆内皮细胞的血管间隙内发现癌细胞巢团,预示HCC更具侵袭性生物学行为和复发转移风险,是术后早期复发和远期生存的独立预后因素^[3,4]。相较于非解剖性肝切除,HCC伴MVI患者行解剖性亚段切除或宽切缘的部分肝脏切除可显著提高患者无病生存率^[5,6];部分学者认为MVI患者预后不佳,故不推荐实施代价高昂的肝移植手术^[7];另外MVI是制定个体化辅助治疗方案的重要参考依据^[8]。当前检测MVI仅可通过术后石蜡病理切片,存在滞后性。MVI通常分散于邻近瘤周肝组织中,故有必要对瘤周区域进行多点采样,以确保检测MVI的准确率^[9]。然而,超过60%的HCC患者仅接受穿刺活检,这部分患者难以获取足够的组织样本以MVI评估。MVI对HCC患者预后危险分层和规划治疗方案具有重要价值,术前评估MVI具有重要的临床价值。MRI具有优越的软组织分辨率和多方位成像特点,MRI多参数成像已被广泛应用于HCC的早期筛查、诊断、分期、治疗监测和随访管理中。本文探究基于增强MRI影像学征象和血清学指标列线图对术前预测HCC患者MVI的价值,旨在辅助评估患者预后和指导个性化治疗决策。

材料与方法

1.研究对象

本项研究获得宁夏回族自治区伦理审查委员会的批准(审批号:【2023】-NZR-150),由于是回顾性收集数据,知情同意书被豁免。回顾性收集2020年1月—

2022年4月在宁夏回族自治区人民医院肝胆外科行HCC根治性切除的患者。纳入标准:①接受肝叶、肝段或病灶切除;②病理证实为原发性HCC患者;③无术前放化疗史和介入治疗史;④术前MRI检查与手术间隔时间小于两周;⑤组织病理学结果完整。排除标准:①有门静脉癌栓和肝外播散转移;②病理或影像证实为肝内多发肿瘤;③图像伪影严重;④临床病理资料不完善;⑤有其他癌症病史。最终共纳入84例HCC患者,收集患者的临床资料和血清学指标,包括年龄、性别、乙肝病毒表面抗原(HBV-Ag)、甲胎蛋白(AFP)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)、凝血酶原延长时间(PT)、血小板(PLT)、中性粒细胞(NE)、淋巴细胞(LY)及炎性比值指标中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)。血清学指标是在术前3天内空腹10小时以上抽取患者静脉血5mL检测获得。

2.MVI的组织学评估和分级

根据我国发布的《原发性肝癌规范化病理诊断指南》,采用“7点”基线取材法获取病理组织。对4μm连续蜡块切片行免疫组化染色后脱水,封片处理。两名病理科医师首先经显微镜观察HE切片中的微血管癌栓分布情况,与免疫组织化学切片中CD34标记处的血管内皮细胞对照后,最终确定MVI。对全部组织切片内的MVI进行计数,根据MVI的数量和分布进行风险分级:M0,未发现MVI;M1,≤5个MVI且发生于近癌旁肝组织(≤1cm);M2,>5个MVI或MVI发生于远癌旁肝组织(>1cm)。将M0和M1归为MVI阴性组,M2归为MVI阳性组。

3.标准化MRI检查方案

术前肝脏MRI检查设备为Philips Ingenia和Philips Ingenia CX 3.0T。采用32通道的体部线圈,患者采取仰卧位、双臂上举高过头顶的姿势,充分暴露

腹部,扫描范围为从膈顶到髂嵴下缘。所有患者 MR 扫描前均需要空腹禁食水 4 小时。MR 扫描序列包括 T₁WI、T₂WI 和 DCE-MRI 检查。具体序列和参数如下:T₁WI 和 T₂WI:横轴面 T₁WI 扰相位梯度回波序列加化学位移[TR 3.00 ms, TE 1.19 ms, 视野(FOV) 360 mm×360 mm, 矩阵 432×432, 层厚 4.0 mm];横轴面 T₂WI 快速自旋回波序列加频率选择饱和法抑脂技术(TR 548.9 ms, TE 70 ms, FOV 350 mm×350 mm, 矩阵 400×400, 层厚 5.0 mm);多期动态增强 MRI:改良水脂分离技术加扰相位梯度回波序列(TR 3.23 ms, TE 0.00 ms, FOV 400 mm×400 mm, 矩阵 400×400, 层厚 4.0 mm),增强扫描动脉期、门脉期、平衡期和延迟期分别在注射对比剂后 20~30 s、60~70 s、180 s 和 300 s 后扫描。对比剂采用钆双胺(欧乃影,通用电气药业),以 2.5 mL/s 的流率注入患者右肘前静脉,剂量为 0.2 mL/kg,打药后采用 20 mL 生理盐水冲管。

4.肿瘤影像学特征评估

两名放射科医师对患者临床病理学信息不知情下,独立评估 MRI 影像学特征包括肝硬化、肿瘤数目、肿瘤长轴直径、肿瘤短轴直径、瘤内强化小动脉、瘤周强化、瘤周低信号、瘤周完整包膜、肿瘤边缘。肝硬化是指肝脏边缘不光滑、肝叶比例失调、肝裂增宽、再生结节及侧支循环形成;肿瘤数目分为单个病灶和 2 个及以上病灶;肿瘤长轴直径和短轴直径分别指横轴面平衡期图像上肿瘤含包膜的长轴最大径和垂直长轴最大径;瘤内强化小动脉是指动脉期肿瘤内显影的供血小动脉;瘤周强化是指动脉期突出肿瘤轮廓的结片状异常强化;瘤周低信号是指门脉期或平衡期瘤周环形低信号;瘤周完整包膜是指平衡期图像上肿瘤边缘完整的环状强化包膜;肿瘤边缘是否光滑是指延迟期图像上肿瘤边缘是否不规则或瘤周结节样突起;瘤内强化小动脉和瘤周低信号作为微静脉侵犯双特征预测因子(two-trait predictor of venous invasion, TTPVI),根据 Segal 等^[10]研究结果,将动脉期肿瘤内发现强化小动脉和平衡期无瘤周低信号判定为 TTPVI 阳性,其他情况则判定为 TTPVI 阴性。连续变量采用两位医师所测的平均值,若评估分类变量出现分歧,与另一名的医师讨论后达成共识。

5.统计学分析

统计分析使用 SPSS(IBM,26.0 版本)软件。评估影像学特征的观察者间一致性时,连续变量采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)、无序分类变量采用 Cohen's Kappa 系数进行分析。Kappa 系数/ICC 为 0~0.20 代表一致性较差;0.21~0.40 代表一致性一般;0.41~0.60 代表一致性适中;0.61~

0.80 代表一致性良好,>0.80 代表几乎完全一致。采用 Shapiro-Wilk 检验和 Levene 检验分析连续变量的正态分布和方差齐性。若连续变量符合正态分布和方差齐性,采用独立样本 t 检验比较,若连续变量为非正态分布或方差不齐,则采用 Mann-Whitney U 检验比较。分类变量的组间比较采用卡方检验。采用单因素分析和多因素逻辑回归分析确定与 MVI 独立相关的因素。绘制受试者操作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under curve, AUC)量化诊断效能。双尾 P<0.05 代表差异有统计学意义。

结 果

1.患者基线信息

本研究共纳入 84 例 HCC 患者,年龄 33~78 岁,中位年龄 59 岁;27 例(32.1%)患者为高分化 HCC,50 例(59.5%)为中分化 HCC,7 例(8.3%)为低分化 HCC(图 1~3);34 例(40.5%)为 MVI 阳性,50 例(59.5%)为 MVI 阴性。

2.MRI 影像学特征的观察者间一致性评估

肿瘤长轴直径和短轴直径 ICC 分别为 0.996 [95% 置信区间(confidence interval, CI): 0.994~0.997] 和 0.996(95% CI: 0.995~0.998),分类变量的 Kappa 系数范围为 0.715~0.950,表明两位放射科医师评估的 MRI 影像学特征具有良好的观察者间一致性(表 1)。

表 1 MRI 影像学特征的观察者间一致性评估

| MRI 影像学特征 | Kappa 值 / ICC | 95% CI | P 值 |
|-----------|------------------|-------------|--------|
| 肿瘤数目>1 个 | 0.950 | 0.852~1.000 | <0.001 |
| 伴有肝硬化 | 0.880 | 0.778~0.890 | <0.001 |
| 肿瘤长轴直径 | 0.996* | 0.994~0.997 | <0.001 |
| 肿瘤短轴直径 | 0.996* | 0.995~0.998 | <0.001 |
| 瘤内强化小动脉 | 0.833 | 0.715~0.951 | <0.001 |
| 瘤周强化 | 0.852 | 0.738~0.966 | <0.001 |
| 瘤周低信号 | 0.798 | 0.663~0.933 | <0.001 |
| TTPVI | 0.715 | 0.550~0.880 | <0.001 |
| 瘤周完整强化包膜 | 0.783 | 0.650~0.916 | <0.001 |
| 肿瘤边缘光滑 | 0.856 | 0.746~0.966 | <0.001 |

注: * 为 ICC,余为 Kappa 值。

3.MVI 相关的单因素分析

评估临床病理学因素和 MVI 关系发现,MVI 与性别、年龄、肿瘤分化程度无显著相关性($P > 0.05$),但 MVI 阳性患者 Ki-67 更高($P = 0.027$)。评估血清学指标和 MVI 关系发现,MVI 阳性 AFP 水平显著高于 MVI 阴性患者($P = 0.001$),但 MVI 与 HBV-Ag、AST、ALT、ALB、APTT、PLT、NE、LY、NLR 和 PLR 水平无关(表 2)。评估患者 MRI 影像学特征和 MVI 关系发现,MVI 阳性患者肿瘤长轴直径更大($P <$

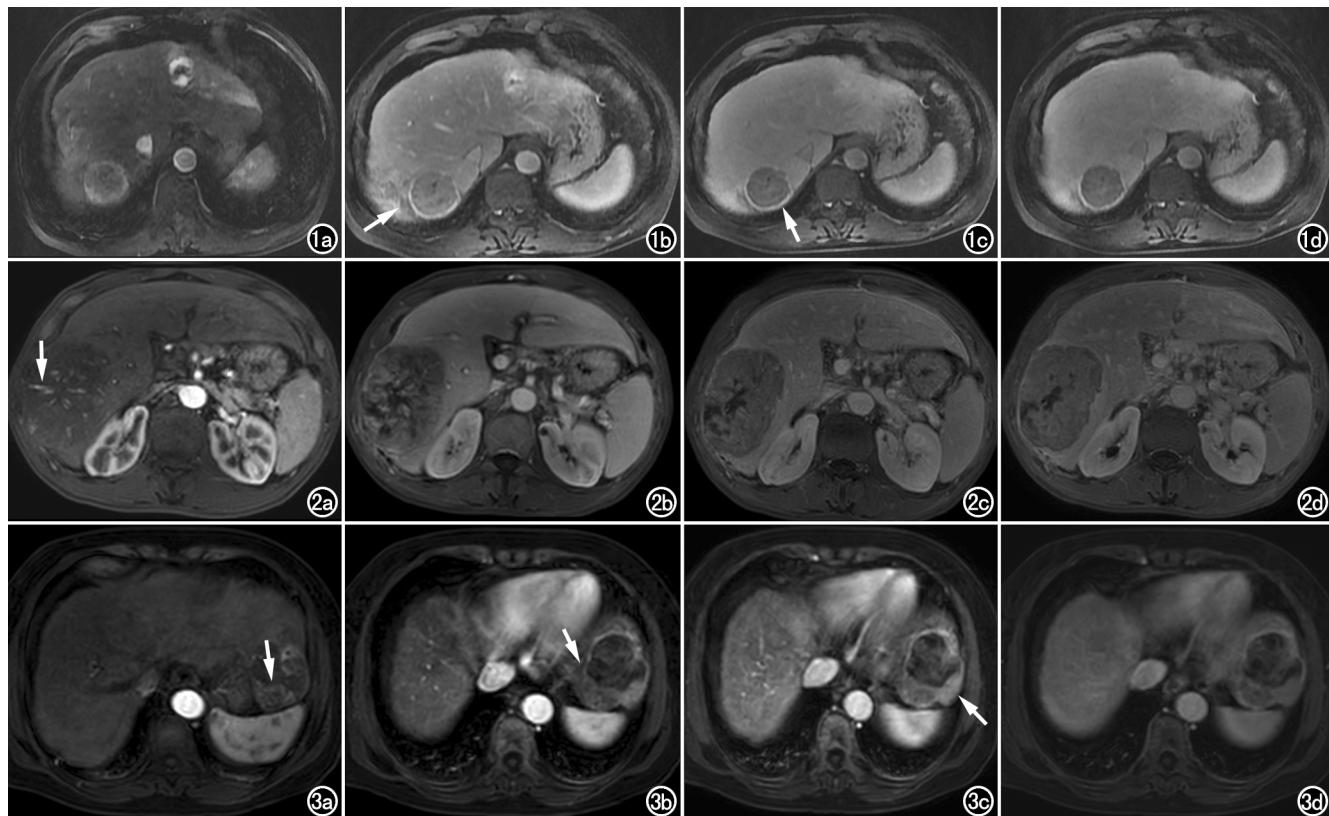


图 1 男,52岁,高分化HCC,MVI阴性。a)增强MRI动脉期无瘤内强化小动脉和瘤周强化; b)门脉期可见瘤周环形低信号(箭),TTPVI为阴性;c)平衡期可见瘤周连续强化包膜(箭),肿瘤长轴直径为3.8 cm;d)延迟期肿瘤边缘光滑。
图 2 男,64岁,中分化HCC,MVI阳性。a)增强MRI动脉期可见瘤内呈轮辐状分布的强化小动脉(箭);b)门脉期未见瘤周环形低信号,TTPVI为阳性;c)平衡期未见瘤周连续强化包膜,肿瘤长轴直径约6.6 cm;d)延迟期肿瘤边缘凹凸不平。
图 3 女,65岁,低分化HCC,MVI阳性。a)增强MRI动脉期可见瘤内迂曲强化小动脉(箭)和新月状瘤周强化;b)门脉期瘤周可见低信号但不连续(箭),TTPVI为阳性;c)平衡期瘤周包膜部分显示但不连续(箭),肿瘤长轴直径约10.7 cm;d)延迟期肿瘤边缘结节样突起。

0.001)、短轴直径更大($P < 0.001$)，更易出现动脉期瘤内强化小动脉($P = 0.013$)、瘤周强化($P = 0.002$)、瘤周无或不完整强化包膜($P = 0.039$)、延迟期不光滑的肿瘤边界($P = 0.001$)和 TTPVI($P < 0.001$)。

4.与MVI独立相关的多因素分析

将单因素分析中 $P < 0.05$ 的血清学指标特征和MRI影像学特征作为候选变量纳入多因素逻辑回归分析中。AFP[比值比(odds ratio, OR): 1. 002, 95% CI: 1.000~1.003, $P = 0.007$]、肿瘤长轴直径(OR: 1. 451, 95% CI: 1.151~1. 831, $P = 0.0002$)和 TTPVI(OR: 7. 709, 95% CI: 2.225~26. 709, $P < 0.001$)是与MVI独立相关的因素(表3、图

4)。联合三个特征诊断MVI的AUC为0.864(95% CI: 0.771~0.930)，以51.37%为多因素回归分析的概率截断值，诊断MVI的敏感度为75.8%，特异度为96.0%，阳性预测值为92.6%，阴性预测值为85.7%(图5)。

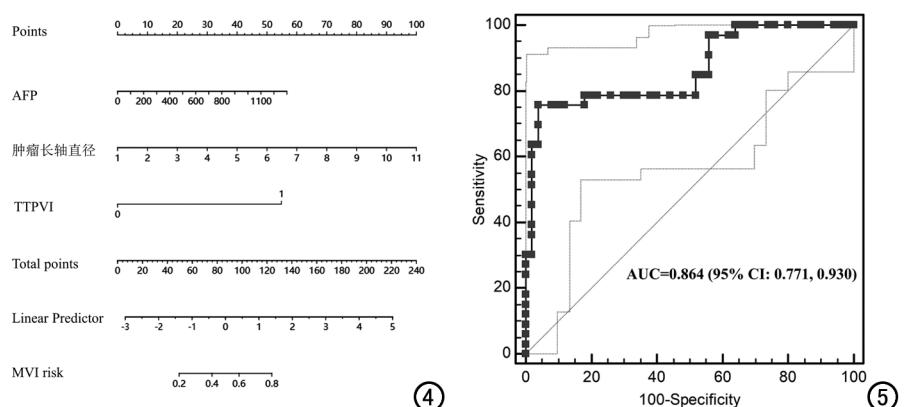


图 4 基于增强MRI影像学特征和血清学指标构建的预测MVI列线图。

图 5 联合 AFP、肿瘤最大长径和 TTPVI 诊断 MVI 的 ROC 曲线。

表 2 临床病理学特征、血清学指标和 MRI 影像学特征与 MVI 的单因素分析

| 特征 | 总人数 (n=84) | MVI 阳性 (n=34) | MVI 阴性 (n=50) | Z/χ² 值 | P 值 |
|---------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------|--------|
| 性别/例(%) | | | | 0.020 | 1.000 |
| 女 | 24(28.6%) | 10(29.4%) | 14(28.0%) | | |
| 男 | 60(71.4%) | 24(70.6%) | 36(72.0%) | | |
| 年龄/岁 | 61.0(55.0,66.0) | 59.5(55.0,65.0) | 63.0(53.8,69.0) | -1.639 | 0.101 |
| 分化类型/例(%) | | | | 5.716 | 0.057 |
| 高分化 | 27(32.1%) | 6(17.6%) | 21(42.0%) | | |
| 中分化 | 50(59.5%) | 24(70.6%) | 26(52.0%) | | |
| 低分化 | 7(8.3%) | 4(11.8%) | 3(6.0%) | | |
| Ki-67 LI/% | 20.0(10.0,40.0) | 30(20.0,50.0) | 15.0(5.0,40.0) | -2.219 | 0.027 |
| HBV-Ag/ng/mL | 68.0(0,250.0) | 103.8(0,250.0) | 18.8(0,250.0) | -0.844 | 0.399 |
| AFP/ng/mL | 94.9(3.13,1097.0) | 716.1(30.8,1210.0) | 5.9(2.9,442.4) | -3.271 | 0.001 |
| AST/U/L | 34.6(24.0,76.8) | 34.0(21.8,74.4) | 34.6(26.0,79.0) | -0.725 | 0.468 |
| ALT/U/L | 34.0(22.0,57.1) | 34.5(16.5,67.3) | 34.0(23.0,54.8) | -0.223 | 0.823 |
| ALB/g/L | 37.3(35.1,41.4) | 37.3(35.7,42.2) | 37.2(34.5,40.4) | -0.738 | 0.460 |
| PT/s | 12.6(11.8,13.6) | 12.6(11.7,13.9) | 12.7(11.8,13.5) | -0.301 | 0.763 |
| PLT/×10⁹/L | 158.0(104.2,209.0) | 161.1(119.8,209.0) | 150.0(98.5,214.3) | -0.542 | 0.588 |
| NE/×10⁹/L | 3.5(2.8,4.4) | 3.7(3.1,4.7) | 3.2(1.9,4.2) | -1.490 | 0.136 |
| LY/×10⁹/L | 1.6(1.0,2.3) | 1.8(1.3,2.6) | 1.5(1.0,2.1) | -1.883 | 0.060 |
| NLR | 2.0(1.1,3.0) | 2.0(1.2,2.9) | 1.9(1.1,3.1) | -0.360 | 0.719 |
| PLR | 101.3(67.5,126.4) | 92.4(51.4,116.9) | 101.7(67.6,128.4) | -1.208 | 0.227 |
| 肿瘤数目>1个/例(%) | 12(14.3%) | 4(11.8%) | 8(16.0%) | 0.051 | 0.754 |
| 伴有肝硬化/例(%) | 38(45.2%) | 15(44.1%) | 23(46.0%) | 0.029 | 0.865 |
| 肿瘤长轴直径/mm | 40.0(26.0,65.5) | 60.5(41.0,86.5) | 31.0(23.8,49.0) | -4.499 | <0.001 |
| 肿瘤短轴直径/mm | 33.0(24.0,51.5) | 50.0(31.0,60.8) | 28.0(21.0,44.0) | -3.854 | <0.001 |
| 瘤内强化小动脉/例/% | 43(51.2%) | 23(67.6%) | 20(40.0%) | 6.191 | 0.013 |
| 瘤周强化/例(%) | 33(39.3%) | 20(58.8%) | 13(26.0%) | 9.141 | 0.002 |
| 瘤周低信号/例(%) | 31(36.9%) | 11(32.4%) | 20(40.0%) | 0.508 | 0.476 |
| TTPVI/例(%) | 25(30.1%) | 18(54.5%) | 7(14.0%) | 15.527 | <0.001 |
| 瘤周完整强化包膜/例(%) | 46(54.8%) | 14(41.2%) | 32(64.0%) | 4.256 | 0.039 |
| 肿瘤边缘光滑/例(%) | 39(46.4%) | 8(23.5%) | 31(62.0%) | 12.042 | 0.001 |

注: 连续变量以中位数(四分位间距)表示, 采用 Mann-Whitney U 检验进行比较; 分类变量以频数(百分比)表示, 并使用卡方检验或 Fisher 精确检验法比较。LI 为标签指数。

表 3 与 MVI 独立相关的临床影像学因素

| 变量 | β 值 | SE | Wald/χ² | OR(95% CI) | P 值 |
|--------|-------|-------|---------|---------------------|-------|
| AFP | 0.002 | 0.001 | 7.287 | 1.002(1.000~1.003) | 0.007 |
| 肿瘤最大长径 | 0.373 | 0.118 | 9.896 | 1.451(1.151~1.831) | 0.002 |
| TTPVI | 2.042 | 0.634 | 10.378 | 7.709(2.225~26.709) | 0.001 |

讨 论

MVI 是评估 HCC 复发风险、预后分层和选择治疗方案的重要参考依据。MVI 分布散在, 约 83.3% 位于瘤周 1 cm 以内, 仍有约 8.4% 分散于瘤周 2 cm 以外的肝实质, 并非所有患者都可获取充足的肿瘤样本用于 MVI 评估, 尤其是仅接受组织学活检的患者, 这影响了组织病理学判断 MVI 的准确度, 限制了 MVI 作为有效的预后因素用于临床治疗决策^[6,9]。有研究采用外周血循环肿瘤细胞^[11]、炎性指标^[12]等无创性手段预测 MVI 及预后, 但其对检测设备和技术要求较高, 难以普遍推广使用, 术前预测 MVI 仍存在挑战。本研究分析 HCC 患者的血清学指标和增强 MRI 影像学特征与 MVI 关系, 评估不同经验水平医师对 MVI 相关 MRI 影像学特征存在的主观差异性。多因素逻辑回归分析显示, AFP、肿瘤长轴直径和 TTPVI

与 HCC 患者 MVI 独立相关, 基于独立相关因素构建列线图预测 MVI 的 AUC 为 0.864(95% CI: 0.771~0.930), 且两位不同年资医师评估 MRI 影像学特征具有良好的观察者间一致性。

AFP 可上调 HCC 的转移相关蛋白的表达, 与 HCC 微血管密度高度相关, 可促进 HCC 的侵袭和转移, 多项研究揭示 AFP 在术前预测 MVI 中的重要价值^[5,13]。本研究多因素回归分析结果表明, AFP 是术前预测 MVI 的独立危险因素, AFP 每升高 100 ng/mL, MVI 的风险比例升高 1.22 倍, 但当前 AFP 的临界值尚未达到一致, 仍需进一步研究确定。肿瘤长轴直径是与 MVI 密切相关的影像学特征, 肿瘤直径是肿瘤负荷的重要体现, 与肿瘤细胞增殖、血管生成和侵袭程度密切相关, 肿瘤直径越大, 新生供血血管越丰富, 肿瘤细胞侵犯血管发生 MVI 的概率越高, 肿瘤长轴直径在 MVI 预测中的重要价值已被多项研究证实^[14-16]。

Segal 等^[10]探究 HCC 全基因组和影像学特征的相关性,发现肿瘤动脉期存在强化小动脉且平衡期无瘤周低信号环即 TTPVI 阳性与 HCC 血管生成、细胞增殖和基质浸润的微血管侵犯基因谱密切相关。肿瘤内强化小动脉源于肿瘤细胞分泌大量促血管生成因子,使得肿瘤内新生小动脉丰富,不连续的血管内皮细胞易导致 MVI 的发生;门脉期和平衡期瘤周低信号是肿瘤膨胀性生长,压迫瘤周肝细胞发生纤维化,导致瘤周出现相对低灌注晕环^[17]。本研究中,TTPVI 在 MVI 阳性患者中的发生率远高于 MVI 阴性患者(54.5% vs. 14%, $P < 0.001$),是与 MVI 发生相关的独立预测因素,该结果与 Sun 等^[18]的研究相符。

动脉期瘤周强化是预测 MVI 的另外一个重要影像征象,出现该征象可能源于微小癌栓致门静脉小分支阻塞而使局部形成畸形分流,造成瘤周血流灌注代偿性增加,Miyata 等^[19]采用肝动脉造影证实肿瘤动脉-门静脉分流是门静脉侵犯的重要因素,印证了本研究假设。既往研究表明,局灶性结节外生长和多结节融合型 HCC 发生 MVI 风险高于单结节型 HCC,前两者在 MRI 延迟期表现为不光滑肿瘤边缘,而后者表现为光滑肿瘤边缘。本研究结果显示,延迟期不光滑的肿瘤边缘更倾向发生 MVI。钟文新等^[20]研究发现,不光滑瘤周界面是 MVI 和早期复发的重要预测因素,这与本研究结果一致。同样地,瘤周强化包膜是肿瘤向外膨胀性生长压迫瘤周肝组织,肝细胞退化为纤维细胞而产生的假包膜,在延迟期或平衡期呈环形强化。完整强化包膜可作为屏障阻挡沿微血管播散的癌栓,故可能是 MVI 的保护因素,本研究表明 MVI 阳性组中不完整强化包膜发生率显著高于 MVI 阴性组,Jiang 等^[21]研究同样证实这一假设。

然而,评估传统影像特征依赖于主观判断,即使有经验的放射科医生在评估影像学征象时也可能面临不可忽视的观察者间差异性。Min 等^[22]研究结果表明,不同经验的医师评估 MRI 影像学特征观察者间一致性仅为一般到适中水平,观察者间差异不可忽略。但本研究表明两名不同年资医师对 MVI 相关 MRI 特征具有良好到几乎一致的观察者间一致性(Kappa 值/ICC 为 0.715~0.996),出现此分歧可归因于本课题组人员在评估 MRI 特征前通过查阅文献和解读征象,对特征评价方法进行标准化,避免了知识盲区造成的诊断失误。

本研究存在局限性。首先,本研究为回顾性设计,可能存在受试者选择偏倚,研究样本量较少且源于单一机构,未来有必要扩大样本量、开展前瞻性多中心研究以验证本研究结果的可靠性。其次,本研究仅限于评估宏观的 MRI 特征与微观 MVI 之间的关系,其深

层潜在机制尚需进一步深入探究。此外,MRI 功能成像,如扩散加权成像和扩散张量成像结果预测 MVI 的价值研究尚待进一步探究。最新研究发现钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)肝胆期瘤周楔形或火焰状低强化区是 MVI 强有力的预测因素^[21,23],未来可纳入该对比剂肝胆期图像特征以提高预测模型的效能。

综上所述,本研究联合患者临床资料、血清学指标和肿瘤 MRI 影像学特征构建术前预测 MVI 列线图,旨在实现 MVI 的术前无创性预测,证实 AFP、肿瘤长轴直径和 TTPVI 是 MVI 的独立危险因素,可为 MVI 提供术前诊断信息,不同经验水平医师评估 MRI 影像学征象的观察者间一致性良好。本项目的完成有望进一步阐明肿瘤影像学特征和血清学指标与 HCC 生物学侵袭性和微观病理学结构的关系,为 HCC 患者预后分层和临床治疗决策提供依据,未来有望成为辅助选择手术方式、制定个体化辅助治疗方案和筛选肝移植潜在受益者的有效工具。

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] Li J, Su X, Xu X, et al. Preoperative prediction and risk assessment of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 190:104107.
- [3] Yuan E, Chen Y, Song B. Quality of radiomics for predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Eur Radiol, 2023, 33(5):3467-3477.
- [4] 叶莹鹏, 杨勇, 蔡星晨, 等. 单发大肝癌术后早期复发危险因素分析[J]. 中华普通外科杂志, 2023, 38(1):1-6.
- [5] Zhang Y, Chen J, Yang C, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma using diffusion-weighted imaging-based habitat imaging[J]. Eur Radiol, 2024, 34(5):3215-3225.
- [6] Chen L, Chen S, Zhou Q, et al. Microvascular invasion status and its survival impact in hepatocellular carcinoma depend on tissue sampling protocol[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(11):6747-6757.
- [7] Cha DI, Kang TW, Jeong WK, et al. Preoperative assessment of microvascular invasion risk using gadoxetate-enhanced MRI for predicting outcomes after liver transplantation for single hepatocellular carcinoma within the Milan criteria[J]. Eur Radiol, 2024, 34(1):498-508.
- [8] Xiang C, Shen X, Zeng X, et al. Effect of transarterial chemoembolization as postoperative adjuvant therapy for intermediate stage hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A multicenter cohort study[J]. Int J Surg, 2024, 110(1):315-323.
- [9] Sheng X, Ji Y, Ren GP, et al. A standardized pathological proposal for evaluating microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a multicenter study by LCPCG[J]. Hepatol Int, 2020, 14(6):1034-1047.
- [10] Segal E, Sirlin CB, Ooi C, et al. Decoding global gene expression

- programs in liver cancer by noninvasive imaging[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(6):675-680.
- [11] 伍隽华,陈云扬,王恺,等.循环肿瘤细胞用于肝细胞癌微血管侵犯术前预测的初步探索[J].腹部外科,2023,36(4):307-312.
- [12] Paul C,Besch C,Artzner T,et al.Additional value of interleukin-6 level to predict histopathological features of hepatocellular carcinoma before liver transplantation [J]. Cytokine, 2023, 169: 156286.
- [13] Lee JC,Hung HC,Wang YC,et al.Risk score model for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: the role of tumor burden and alpha-fetoprotein[J].Cancers,2021,13(17):4403.
- [14] Hong SB,Choi SH,Kim SY,et al.MRI features for predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma:A systematic review and meta-analysis[J].Liver Cancer,2021,10(2):94-106.
- [15] Ma X,Qian X,Wang Q,et al.Radiomics nomogram based on optimal VOI of multi-sequence MRI for predicting microvascular invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma[J].La Radiol Med, 2023,128(11):1296-1309.
- [16] 张需,王娅囡,叶航,等.炎症标志物检测联合术前多模态 MRI 特征预测肝细胞癌微血管侵犯[J].放射学实践,2023,38(9):1129-1133.
- [17] 李文萃,韩丽珠,马菊香,等.甲胎蛋白及增强 MRI 影像特征对肝细胞癌微血管侵犯的预测价值[J].中华肝胆外科杂志,2021,27(4):266-269.
- [18] Sun SW,Liu QP,Xu X,et al.Direct comparison of four presurgical stratifying schemes for prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma by gadoxetic acid-enhanced MRI[J].J Magn Reson Imaging,2020,52(2):433-447.
- [19] Renzulli M,Brocchi S,Cucchetti A,et al.Can current preoperative imaging be used to detect microvascular invasion of hepatocellular carcinoma? [J].Radiology,2016,279(2):432-442.
- [20] 钟文新,刘海峰,邹立秋,等.基于 MRI 肝脏影像报告和数据系统特征构建的列线图预测符合 Milan 标准肝细胞癌微血管侵犯的价值[J].中华放射学杂志,2023,57(12):1346-1352.
- [21] Jiang H,Wei H,Yang T,et al.VICT2 Trait:Prognostic alternative to peritumoral hepatobiliary phase hypointensity in HCC[J].Radiology,2023,307(2):e221835.
- [22] Min JH,Lee MW,Park HS,et al.Interobserver variability and diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J].Radiology,2020,297(3):573-581.
- [23] 陈璨,易文中.多模态影像学对肝细胞肝癌微血管侵犯诊断的研究进展[J].放射学实践,2021,36(2):270-274.

(收稿日期:2024-04-08 修回日期:2024-06-06)

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目,该栏目以临幊上少见或容易误诊的病例为素材,杂志在刊载答案的同时配发专家点评,以帮助影像医生更好地理解相关影像知识,提高诊断水平。栏目开办 13 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊“特色栏目奖”。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿,并积极参与《请您诊断》有奖活动,稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求:①来稿分两部分刊出,第一部分为病例资料和图片;第二部分为全文,即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等);②来稿应提供详细的病例资料,包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料;③来稿应提供具有典型性、代表性的图片,包括横向图片(X 线、CT 或 MRI 等不同检查方法得到的影像资料,或某一检查方法的详细图片,如 CT 平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料,最好附上病理图片),每帧图片均需详细的图片说明,包括扫描参数、序列、征象等,病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页,第二部分请参见 2 个月后的杂志最后一页,如第一部分问题在 1 期杂志正文首页,第二部分答案则在 3 期杂志正文末页)

栏目主持:石鹤 联系电话:027—69378385 15926283035