

论 著

术前CT征象对孤立性肝癌微血管侵犯及术后早期复发的预测分析

1.延安大学咸阳医院放射科

(陕西 咸阳 712000)

2.延安大学咸阳医院CT室

(陕西 咸阳 712000)

李彦龙¹ 张 媛² 王逢茂^{1,*}

【摘要】目的 探讨术前CT征象对孤立性肝癌微血管侵犯(Microvascular invasion, MVI)及术后复发早期复发的预测价值。方法 对我院2013年7月-2015年7月之间收治的孤立性肝癌患者术前CT资料进行回顾性分析,依据术后病理结果将患者分为MVI阳性组与阴性组,并进行术后随访。对MVI阳性组与阴性组CT征象的差异进行单因素分析,并通过Logistic回归模型分析术前CT征象对孤立性肝癌微血管侵犯的独立预测因素;以COX分险比例模型对孤立性肝癌术后早期复发(24个月)风险因素进行单因素和多因素分析。结果 共收集到孤立性肝癌78例,其中MVI阳性24例、阴性54例。MVI阳性组与阴性组的单因素分析显示:两组肝硬化背景、肿瘤部位无统计学差异(均 $P>0.05$);而肿瘤直径、包膜类型、肿瘤形态、癌周强化均存在统计学差异(均 $P<0.05$)。多因素分析Logistic回归结果显示:包膜类型($OR=2.997, P=0.013$)、肿瘤形态($OR=4.748, P=0.001$)、癌周强化($OR=5.797, P=0.015$)是孤立性肝癌微血管侵犯的独立危险因素;COX分险比例模型多因素分析结果显示:包膜类型($HR=2.2, P=0.017$)、肿瘤形态($HR=1.996, P=0.025$)、微血管侵犯($HR=3.709, P=0.023$)是预测孤立性肝癌术后早期复发的风险因素。结论 术前CT征象对孤立性肝癌微血管侵犯及术后早期复发具有较高的预测价值。

【关键词】术前CT征象;孤立性肝癌;微血管侵犯;术后早期复发;预测

【中图分类号】R445.3; R735.7

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.01.039

Predictive Value of Preoperative CT Signs on Microvascular Invasion and Early Postoperative Recurrence of Solitary Hepatocellular Carcinoma

LI Yan-long, ZHANG Yuan, WANG Feng-mao.

1.Department of Radiology, Xianyang Hospital, Yan'an University, Xianyang712000, Shaanxi Province, China

2.Department of CT Room, Xianyang Hospital, Yan'an University, Xianyang712000, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the predictive value of preoperative CT signs for microvascular invasion (MVI) and early recurrence of isolated hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The preoperative CT data of solitary hepatocellular carcinoma treated in our hospital from July 2013 to July 2015 were retrospectively analyzed. According to the postoperative pathological results, the patients were divided into MVI positive group and negative group, and were followed up after operation. The differences of CT signs between MVI positive group and MVI negative group were analyzed by single factor analysis. The independent predictors of preoperative CT signs for microvascular invasion in isolated hepatocellular carcinoma were analyzed by Logistic regression model. The risk factors for early recurrence (24 months) of isolated hepatocellular carcinoma after operation were analyzed by single factor and multiple factor analysis using COX risk distribution model. **Results** A total of 78 cases of solitary liver cancer were collected, of which 24 were MVI positive and 54 were negative. The univariate analysis of MVI positive group and negative group showed that there was no significant difference in cirrhosis and tumor location between the two groups ($P>0.05$), but there were significant differences in tumor diameter, capsule type, tumor morphology and Peri-cancer enhancement ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that type of capsule ($OR=2.997, P=0.013$), tumor morphology ($OR=4.748, P=0.001$) and Peri-cancer enhancement ($OR=5.797, P=0.015$) were independent risk factors for microvascular invasion in isolated hepatocellular carcinoma. Multivariate analysis of COX proportional hazard model showed that type of capsule ($HR=2.2, P=0.017$), tumor morphology ($HR=1.996, P=0.025$) and microvascular invasion ($HR=3.709, P=0.023$) were risk factors for early recurrence of isolated liver cancer after operation. **Conclusion** Preoperative CT signs are valuable in predicting microvascular invasion and early postoperative recurrence of solitary hepatocellular carcinoma.

Key words: preoperative CT signs, solitary liver cancer, microvascular invasion, early postoperative recurrence, prediction

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)的发病率在全球范围内排名第六,其致死率更是高居第三位^[1]。目前,以外科手术为主的综合治疗是针对肝癌的主要治疗方式,尤其是对孤立性肝癌而言,能够使大多数患者获益^[2]。然而,由于肝癌患者术后复发率较高,患者的生活治疗及生存时间受到了很大的制约,接受手术切除的肝癌患者术后五年复发率近70%,即使是肝移植术患者,其术后复发率也达到25%^[3-4]。近年来,越来越多的研究指出,微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)在肝癌术后复发的过程中扮演着重要角色,MVI阳性的肝癌患者,其术后复发率高出MVI阴性者4.4倍之多^[3-4]。即使是小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC),MVI阳性的SHCC患者较于MVI阴性患者更差,两组患者的1、3、5年无瘤生存率分别为92.8%、85.5%、85.5%和75.9%、55.2%、48.3%^[5]。由此可见,微血管侵犯在不同类型肝癌以及肝癌进展过程中的不良预后密切相关。因此,术前准确预测肝癌微血管侵犯,能够有效判断患者术后的预后状况,并针对性制定相应的干预性治疗,对患者术后生存时间的延长及生活质量的改善有着重要的意义。本研究旨在通过探讨术前CT征象与肝癌微血管侵犯及术后早期复发的相关性,为肝癌患者手术预后的影像学预测提供更多的参考依据。

【第一作者】李彦龙,男,西工大,大学本科,主治医师,研究方向:普通放射、CT及造影,邮箱:387830047@qq.com

【通讯作者】王逢茂,男,汉族,陕西城固,大学本科,主治医师,研究方向:普通放射、CT及造影

1 资料与方法

1.1 入组资料 对我院2013年7月至2015年7月之间收治的孤立性肝癌患者进行入组分析，并设定入组标准。纳入标准：患者术前均行CT平扫及增强扫描；患者均行根治性切除术，并获取到术后病理标本；患者术前CT扫描与手术时间不超过2周。排除标准：患者行肿瘤射频或手术切除治疗等；患者合并其他恶病质；患者影像学资料或临床病理资料不齐备或质量欠佳。经过本研究入组标准，最终收集到孤立性肝癌患者78例，其中MVI阳性24例、阴性54例；年龄24~79岁，平均年龄50岁，其中男,61例、女性17例。

1.2 术前CT扫描 患者术前扫描行64排螺旋CT扫描，扫描前禁食4~6小时。进行连续薄层扫描，扫描参数详见：管电压120kv，管电流 200mAs，螺距 1，层厚1.25mm。扫描范围包括整个肝脏。增强扫描使用非离子造影剂(碘海醇，300mg/ml)进行肘静脉高压团注，注射速率2~33ml/s，注射剂量0.15 ml/kg。造影剂注射后分别于20s、60s、180s完成肝动脉期、肝静脉期、平衡期三个时相扫描，并获取相应图像。

1.3 图像评估与数据收集 由两名具备20年以上腹部CT阅片经验的高年资放射科医师在未知病理的情况下进行“盲法”阅片。阅片过程参照美国肝脏病研究协会(American Association for the study of liver diseases, AASLD)的诊断指南^[6]，并对以下征象进行重点观察：肝硬化背景(无/有)；肿瘤部位(左叶、右叶以及跨叶)；肿瘤直径(cm)；肿瘤形态，参考文献^[7-8,10]报道的标准，依据癌灶形态，将肿瘤分为类圆形、类圆形伴单结节凸出形以及类圆形伴连续多结节形(图1-3)。肿瘤包膜类型，参考文献^[7-9]报道的标准，将癌灶的包膜类型分为：包膜完整、包膜缺损以及无包膜(图4-5)；癌周强化，参考文献^[7-8]报道的标准，将癌周强化定义为：动脉期癌周临近肝实质可见强化，而平衡期强化程度减退或消失(图6-7)。

1.4 病理检查 依据《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)》对肝癌切除术获取的大体标本进行病理规范化取材^[11]。对病理标本进行切片显微镜观察时，在镜下可观察到癌栓侵犯微小静脉(如中央静脉、门静脉以及包膜静脉分支等)，在内皮血管腔存在衬覆的癌细胞巢团^[12]。

1.5 术后随访 患者术后进行门诊或电话定期复查随访，术后半年内每2个月随访一次；术后6个月开始，每3个月随访一次；术后2年后开始，每6个月随访一次。定期复查肝功能、甲胎蛋白(AFP)、影像学检查，一旦出现复发即为随访终点。以复发时间小于24个月认为是术后早期复发^[13]。

1.6 统计学处理 使用SPSS 19.0进行统计学分析。MVI阳性组与阴性组术前CT征象的单因素分析：计量资料以(mean±SD)表示，组间差异的比较采用独立样本t检验；计数资料以率(%)表示，组间差异的比较采用χ²检验。通过Logistic回归模型分析出术前CT征象对孤立性肝癌MVI的独立预测因素。建立COX分析比例模型，对孤立性肝癌术后早期复发的风险因素进行单因素和多因素分析。以Kaplan-Meier法计算早期累积复发率，并进行Log-rank组间比较。以P<0.05认为差异具有显著

性。

2 结果

2.1 MVI阳性组与阴性组孤立性肝癌患者术前CT征象的单因素分析 MVI阳性组与阴性组孤立性肝癌患者的单因素分析结果见表1。两组患者CT征象中，肝硬化背景、肿瘤部位无统计学差异(均P>0.05)；而肿瘤直径、包膜类型、肿瘤形态、癌周强化均存在统计学差异(均P<0.05)。见表1。

表1 术前CT与肝癌微血管侵犯的单因素分析

变量	微血管侵犯		检验值	P值
	阳性(n=24)	阴性(n=54)		
肝硬化背景				
无	9(37.5%)	21(38.9%)	0.014 a	0.907
有	15(62.5%)	33(61.1%)		
肿瘤部位				
肝左叶	1(4.2%)	2(3.7%)	0.01 a	0.995
肝右叶	8(33.3%)	18(33.3%)		
跨叶	15(62.5%)	34(63.0%)		
直径(cm)	5.75±2.59	4.56±1.93	-2.263 b	0.026*
包膜类型				
包膜完整	6(25.0%)	33(61.1%)	10.031 a	0.007*
包膜缺损	10(41.7%)	15(27.8%)		
无包膜	8(33.3%)	6(11.1%)		
肿瘤形态				
类圆形	8(33.3%)	45(83.3%)	20.326 a	<0.001*
单结节形	9(37.5%)	7(13.0%)		
多结节形	7(29.2%)	2(3.7%)		
癌周强化				
无	6(25.0%)	31(57.4%)	6.998 a	0.008*
有	18(75.9%)	23(42.6%)		

注：a：χ²值；b：t值；*：差异具有显著性。

表2 术前CT预测肝癌微血管侵犯的多因素分析

变量	β	SE	Wals	OR (95%CI)	P值
肿瘤直径	0.257	0.166	2.406	1.293(0.934~1.79)	0.121
包膜类型	1.098	0.44	6.215	2.997(1.264~7.104)	0.013*
肿瘤形态	1.558	0.482	10.451	4.748(1.847~12.208)	0.001*
癌周强化	1.757	0.721	5.934	5.797(1.41~23.838)	0.015*

注：*：差异具有显著性。

表3 术前CT对肝癌术后早期复发的单因素和多因素分析

单因素分析	HR(95%CI)	P值	多因素分析	HR(95%CI)	P值
肝硬化背景	1.727(0.616~4.847)	0.299			
肿瘤部位	1.099(0.473~2.554)	0.826			
直径(cm)	1.169(0.959~1.424)	0.122			
包膜类型	2.739(1.507~4.978)	0.001	包膜类型	2.2(1.149~4.211)	0.017
肿瘤形态	2.973(1.716~5.149)	<0.001*	肿瘤形态	1.996(1.093~3.645)	0.025
癌周强化	2.457(0.876~6.895)	0.088			
微血管侵犯	7.673(2.727~21.595)	<0.001*	微血管侵犯	3.709(1.198~11.48)	0.023

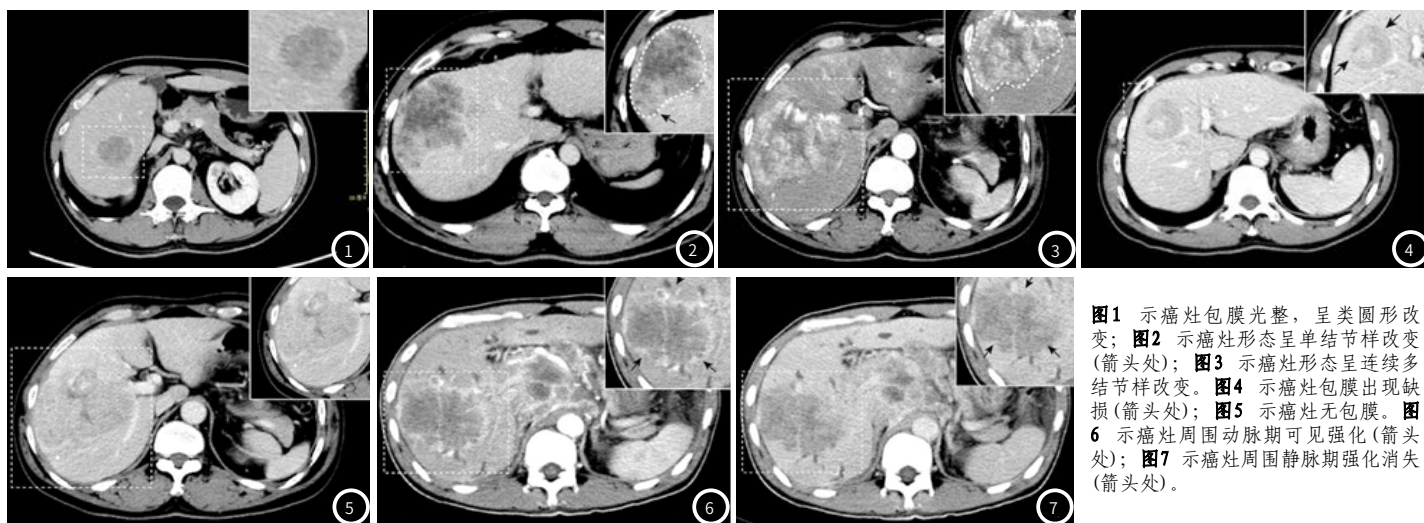


图1 示瘤灶包膜光整,呈类圆形改变;图2 示瘤灶形态呈单结节样改变(箭头处);图3 示瘤灶形态呈连续多结节样改变。图4 示瘤灶包膜出现缺损(箭头处);图5 示瘤灶无包膜。图6 示瘤灶周围动脉期可见强化(箭头处);图7 示瘤灶周围静脉期强化消失(箭头处)。

3 讨论

术后复发一直是制约肝癌患者术后生存时间和生存治疗的重要风险因素,且复发率多集中在术后2年^[13],而MVI在这一过程中扮演着重要角色。存在MVI高危性的孤立性肝癌患者,此类患者的手术方式推荐选择解剖性肝切除(anatomical resection,AR)^[14-15];手术切缘应该适当增宽1cm,或者术后预防性行TACE^[16-17],以降低患者术后复发的风险。由此可见,MVI的准确预测,对肝癌患者手术方式的选择及治疗方式的调整有着重要参考依据。目前,对肝癌MVI的诊断主要依靠穿刺活检或术后病理学检查,一方面由于穿刺组织的局限性,难以全面反映癌灶的大体病理状况;另一方面,手术后取得的病理结果存在一定的诊断信息迟滞性,难以进行预先的干预治疗或治疗方式的调整;因此,在实际应用中存在较大的局限性。由于肝癌MVI与癌灶自身的异质性以及恶性程度密切相关,是故MVI能够通过影像学表现进行反映。近年来的研究表明^[7-10]:肿瘤大小、肿瘤形态、肿瘤包膜以及癌周强化等相关影像学征象与肝癌MVI密切相关。然而,影像学征象与肝癌术后复发的关系尚缺乏直接证据,类似的研究仍鲜见文献报道。

本研究单因素结果显示,与MVI阴性组比较:MVI阳性组肿瘤直径更大,无包膜、连续多结节的肿瘤类型占比更多,且多存在癌周强化。Logistic回归多因素分析结果显示,肿瘤包膜、肿瘤形态以及癌周强化是孤立性肝癌MVI的独立预测因素,这与之前文献报道的结论相接近^[7-8]。笔者综合复习既往文献,分析其机制可能是:首先,肝癌的包膜在病理上属于纤维囊结构,该结构能够很好地限制肿瘤的侵袭扩散^[18];当癌灶包膜缺损乃至是无包膜时,往往预示着肝癌的高度恶性,易侵袭播散到肝组织其他部位,成为下次复发的潜在源地。其次,肝癌的形态学特点与癌灶的异质性密切相关,当肿瘤异质性较大时,生长方式为多“生发点”起源,形态学表现为癌灶的结节样生长,此类肿瘤的恶性程度相应升高^[7-8]。此外,肝癌形态学特点与肿瘤的血供情况也是密切相关的,当肿瘤血供较高时,癌细胞浸润性高,易表现为多结节生长,故存在较大的潜在转移风险^[19]。“癌周强化”与肝癌MVI密切相关,这可能与Matsui等^[20]提出的动脉代偿灌注假说有关,该学说认为:当癌周肝组织出现血管癌栓时,会导致远端门脉小分支闭

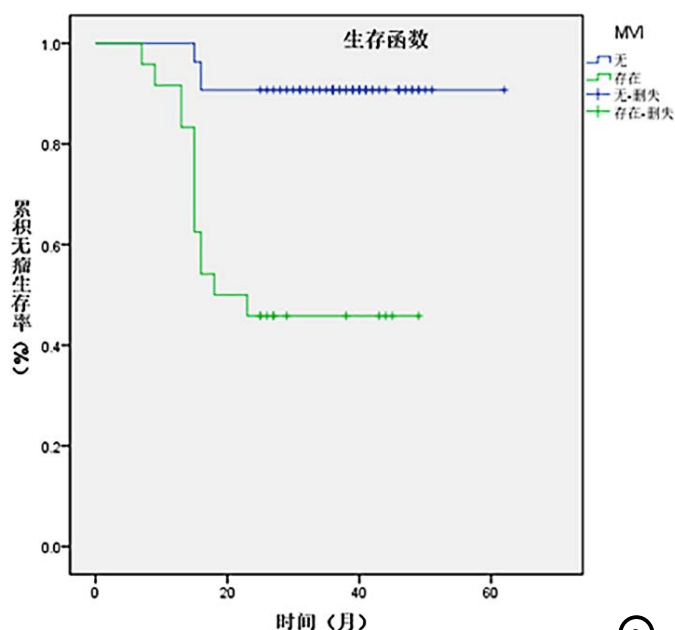


图8 MVI阳性与MVI阴性孤立性肝癌患者术后2年无瘤生存分析。

2.2 MVI阳性组与阴性组孤立性肝癌患者术前CT征象的多因素分析 多因素分析Logistic回归结果见表2。结果显示:包膜类型($OR=2.997$, $P=0.013$)、肿瘤形态($OR=4.748$, $P=0.001$)、癌周强化($OR=5.797$, $P=0.015$)是孤立性肝癌微血管侵犯的独立危险因素。见表2。

2.3 COX风险比例模型对孤立性肝癌术后早期复发的单因素和多因素分析 COX风险比例模型对孤立性肝癌术后早期复发的单因素和多因素分析见表3。COX单因素分析结果显示:肿瘤包膜类型、肿瘤形态以及MVI与孤立性肝癌术后早期复发密切相关;COX多因素分析结果显示:肿瘤包膜类型($HR=2.200$, $P=0.017$)、肿瘤形态($HR=1.996$, $P=0.025$)、MVI($HR=3.709$, $P=0.023$)是预测孤立性肝癌术后早期复发的风险因素。见表3。

2.4 无瘤生存分析 78例孤立性肝癌患者术后随访时间7~62个月,随访时期内出现复发事件18例,复发率为23.1%(18/78)。MVI阳性组术后2年的无瘤生存率为45.8%,MVI阴性组术后2年无瘤生存率为90.7%。见图8。

塞,导致了肝动脉代偿性灌注异常,故而在CT扫描上表现为肝动脉期癌周异常强化。

在探讨术前CT征象与孤立性肝癌术后早期复发的相关性分析时,COX风险比例模型单因素和多因素分析结果显示:肿瘤包膜类型、肿瘤形态以及MVI与孤立性肝癌术后早期复发密切相关。本研究结果为孤立性肝癌术后早期复发的影像学预测提供了直接证据,当癌灶出现MVI,CT征象表现为无包膜或者形态学为多结节生长时,此时患者出现术后早期复发率将很大提高,存在较大的不良预后风险。

综上所述,在孤立性肝癌的术前CT征象中,肿瘤包膜、结节类型以及癌周强化是预测肝癌MVI的独立危险因素,而肿瘤包膜以及肿瘤结节形态为肝癌术后早期复发提供了直接证据,为肝癌的针对性干预治疗提供了理论基础。

本研究存在一定的局限性:首先,本研究纳入的病例数为孤立性肝癌,缺乏对多发性肝癌以及弥漫性肝癌的入组研究;此外,本研究病例数较少,且未能进行长期时间的随访。有鉴于此,本研究下一步将扩充病例数,增加随访时间,以期获取更为丰富的研究成果。

参考文献

- [1]Forner A,Llovet JM,Bruix J.Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet,2012,379(9822):1245-1255.
- [2]Omata M,Cheng AL,Kokudo N,et al.Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma:a 2017 update[J].Hepatol Int,2017,11(4):317-370.
- [3]Bruix J,Gores GJ,Mazzaferro V.Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives[J]. Gut,2014,63(5):844-855.
- [4]Zimmerman MA,Ghobrial RM,Tong MJ,et al.Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators[J]. Arch Surg,2008,143(2):182-188.
- [5]朱阳波,徐骁,郑树森.小肝癌患者微血管侵犯与肝移植后肿瘤复发及预后相关性研究[J].浙江大学学报(医学版),2014,43(6):658-663.
- [6]Bruix J,Sherman M.Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases[J].Hepatology, 2005,53:1208-1236.
- [7]Chou CT,Chen RC,Lin WC,et al.Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: preoperative CT and histopathologic correlation[J].AJR Am J Roentgenol, 2014,203(3):253-259.
- [8]Chou CT,Chen RC,Lee CW,et al.Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma by pre-operative CT imaging[J].Br J Radiol,2012,85(1014):778-783.
- [9]李强,赖少侣,张卫,等.MSCT肝包膜侵犯征象对肝癌微血管侵犯诊断价值研究[J].临床放射学杂志,2017,36(6):838-840.
- [10]张俊.术前CT肿瘤形态检查对肝细胞癌微血管侵犯的预测价值[J].肝脏,2015(10):793-796.
- [11]中国抗癌协会肝癌专业委员会,中华医学会肝病学会肝癌学组,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.
- [12]李自慧,陈洁,邹岭,等.肝细胞肝癌合并微血管癌栓的研究进展[J].中华消化外科杂志,2017,16(1):105-108.
- [13]Du ZG,Wei YG,Chen KF,et al.Risk factors associated with early and late recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: a single institution's experience with 398 consecutive patients[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2014,13(2):153-161.
- [14]李自慧,叶甲舟,陈洁,等.解剖性肝切除术对合并微血管侵犯的肝癌患者早期复发的影响[J].中华肝胆外科杂志,2018,24(1):18-22.
- [15]Zhao WC,Fan LF,Yang N,et al.Preoperative predictors of microvascular invasion in multinodular hepatocellular carcinoma[J].Eur J Surg Oncol,2013,39(8):858-864.
- [16]Hirokawa F,Hayashi M,Miyamoto Y,et al.Outcomes and predictors of microvascular invasion of solitary hepatocellular carcinoma[J].Hepatol Res,2014,44(8):846-853.
- [17]Lafaro K,Grandhi M S,Herman J M,et al.The importance of surgical margins in primary malignancies of the liver[J].J Surg Oncol,2016,113(3):296-303.
- [18]Cao Y,Jiang Z,Wang S,et al.Prediction of long-term survival rates in patients undergoing curative resection for solitary hepatocellular carcinoma[J]. OnCol Lett,2018,15(2):2574-2582.
- [19]李金平,李大庆,张金玲,等.肝癌边缘双期CT强化特征与组织病理学的相关性[J].哈尔滨医科大学学报,2012,46(3):285-289.
- [20]Matsui O,Kobayashi S,Sanada J,et al.Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation(angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis [J].Abdom Imaging,2011,36(3):264-272.

(收稿日期:2019-06-01)