

肝细胞癌分级与动脉血供的相关性研究

李淑文¹, 王海久^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属肿瘤医院肝胆外科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年2月25日; 录用日期: 2024年3月24日; 发布日期: 2024年3月31日

摘要

肝细胞癌(HCC)是最常见的恶性肿瘤之一。影像学的最新进展使研究人员能够使用CT等工具评估肝细胞病变, 尤其是发育不良结节或早期HCC的血流动力学。在肝癌进展过程中, 大多数肝细胞结节在门脉血流丧失之前表现出动脉血流的恶化。随后, 由于新生血管化动脉的显著增加, 动脉血流成为主导。随着肿瘤的进展, 门静脉血流量减少, 最终肿瘤主要由动脉血供。再生结节、发育不良结节和分化良好的HCC中结节内血液供应的变化已被充分描述。本研究的目的是阐明肝细胞癌发生发展过程中动脉血供的时序性变化, 重点是晚期HCC。

关键词

肝细胞癌, CT, 血流管理学, 血管成像

The Relationship between the Grade of Hepatocellular Carcinoma and Arterial Blood Supply

Shuwen Li¹, Haijiu Wang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer Hospital Affiliated to Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 25th, 2024; accepted: Mar. 24th, 2024; published: Mar. 31st, 2024

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in the world. The

*通讯作者。

文章引用: 李淑文, 王海久. 肝细胞癌分级与动脉血供的相关性研究[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(1): 129-134.

DOI: 10.12677/jcpm.2024.31020

latest advances in imaging enable researchers to use tools such as CT to evaluate the hemodynamics of hepatocytic lesions, especially dysplastic nodules or early HCC. During the progression of hepatocellular carcinoma, most hepatocyte nodules show deterioration of arterial blood flow before the loss of portal blood flow. Subsequently, due to the significant increase of neovascularization artery, arterial blood flow became dominant. With the development of the tumor, the blood flow of the portal vein decreases, and finally the tumor is mainly supplied by the artery. The changes of blood supply in regenerated nodules, dysplastic nodules and well-differentiated HCC nodules have been fully described. The purpose of this study was to clarify the sequential changes of arterial blood supply during the occurrence and development of hepatocellular carcinoma, with emphasis on advanced HCC.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, CT, Hemodynamics, Vascular Imaging

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(HCC)是最常见的肝脏原发性恶性肿瘤[1]。典型的肝细胞癌在动态增强扫描中的典型表现是肝动脉相早期强化,平衡期呈负强化[2]。门脉期通常被用来评估门静脉癌栓和侧支血管[3]。但在门脉期对比剂增强的动态研究显示不同的衰减或强度[4]。由于显影的复杂,到目前为止,肝细胞癌门脉期的分期尚未建立。就目前研究结果可知,肝细胞癌在门脉期的肿瘤衰减与组织改变之间的关系很少被讨论。本研究的目的是阐明肝细胞癌(尤其是晚期肝癌)在动态CT门脉期的衰减是否与组织学表现,包括组织学分级和结构有关。

2. 肝细胞癌的血流动力学特点

由于晚期HCC通常表示中分化HCC或低分化HCC,并且这两者在放射学文献中一直不可分割地研究到现在[5]。据我们所知,中分化和低分化肝癌的血流动力学变化在以前的研究中没有得到很好的评价。然而,据报道,在手术切除的病例中,低分化HCC患者的生存率比中分化HCC患者的生存率更差[6]。特别是,Jonas等人[7]发现,肝移植后低分化HCC患者的生存率明显低于高分化和中等分化HCC患者的生存率。因此,如果能在临床或放射学上区分这两组,在预测生存率方面,将具有临床益处。在肝癌发生方面,HCC中未配对动脉的数量明显多于增生性结节或发育不良结节,并且往往与动脉造影增强的程度相关[8]。最广泛使用的增殖相关标志物是Ki-67。Ki-67是仅存在于增殖细胞中的核抗原。详细的细胞周期分析表明,Ki-67抗原在细胞周期的G1、S和G1-M期表达,但在G0期不表达[9]。Ki-67免疫染色对人类肿瘤的诊断和预后价值已得到充分证明[10]。在HCC中,发现Ki-67表达与肿瘤生长率密切相关[11],并且是患者无病生存率和总生存率的独立预后指标。在这项研究中,我们假设动脉血流量可能在HCC发展的晚期(中分化HCC至低分化HCC)减少,而在早期(高分化HCC至中分化HCC)增加,如前所述[2][3]。本文主要目的是阐述HCC发展过程中CT肝动脉造影和CTAP的血流动力学模式,特别强调其晚期,与未配对动脉数量和Ki-67(增殖活性指数)表达的相关性。

3. 肝细胞癌的影像学表现

3.1. 肝癌在 CT 上的形态学分析

为了确定对鉴别 HCC 组织学分级最有用的 CT 表现, 各大研究主要分析了以下 CT 表现: (a) 畸形瘤内血管的存在; (b) 畸形瘤内血管的血管扩张; (c) 瘤内坏死的存在; (d) 肿瘤大小; (e) 造影前阶段的病变衰减; (f) 肿瘤边缘; (g) 包膜增强的存在; 和(h) 增强的肿瘤内异质性。畸形瘤内血管定义为病变中迂曲增强的血管系统, 同时比肝脏特定区域的预期更大或更多。此外, 如果瘤内血管直径有局灶性扩张, 如动脉瘤, 则视为瘤内动脉瘤。以与上述增强模式相同的方式评估造影前肿瘤衰减。定性评价肿瘤边缘的形状, 并根据每个病变的 CT 结果将其分类为边缘光滑或不规则。此外, 不规则边缘组分为两个亚组: (a) 分叶状或(b) 浸润性。在动脉期看到的结节性 HCC 周围的薄(1~3 mm)、低衰减边缘和延迟期图像上的高衰减边缘被认为是包膜[12]。当病变增强部分的衰减不均匀时, 确定存在瘤内增强不均匀性。

3.2. 门脉期血供特点

有研究[13]评价了富血供 HCC 门脉期肿瘤衰减与组织学表现之间的相关性。发现 p-HCC 的门脉期肿瘤密度低于 w-HCC 和 m-HCC。我们假设门脉期的肿瘤衰减可能代表了对比剂从肿瘤中冲洗出来的速度。因此, p-HCC 显示出比 w-HCC 和 m-HCC 更快的造影剂洗脱。p-HCC 的(TAa-Tap)均值显著高于 w-HCC, 且有高于 m-HCC 的趋势。因为我们认为(TAa-Tap)应该直接代表对比剂洗脱的速度, 定量分析支持这一假设。此外, p-HCC 的(TAp-TAe)平均值显著低于 m-HCC, TApr、(TAa-TApr)或(TAe-TApr)在三种组织学分级之间无显著差异。这些结果间接表明 p-HCC 具有更快的造影剂洗脱。此前, Jang 等人[14]报告称, 随着超声造影显示组织学分级向更高级类别发展, 多血管 HCC 显示出越来越早的洗脱。我们的结果与上一份报告中的结果相似。虽然这种现象的原因尚不清楚, 但我们可以提供一种假设, 特别是对于小梁组的 HCC。在组织学上, 已知 HCC 模仿正常肝组织的结构[15]。肿瘤板模仿肝板并由恶性细胞组成, 而肿瘤窦状隙模仿肝窦状隙并存在于肿瘤板之间。肿瘤血应通过肿瘤血窦作为引流途径。随着组织学分级的进展, HCC 的小梁变厚, 肿瘤窦变宽[16]。即 p-HCC 的肿瘤血窦应较其他两个级别的肿瘤血窦宽。流动动力学理论认为体积流速与半径的二次方成正比, 这可能是 p-HCC 中造影剂快速洗脱的原因[17]。然而, 这一假设不能应用于非小梁组的 HCC。所有非小梁肿瘤组均为致密型 p-HCC, 门脉期低密度。致密型 HCC 由密集增殖的肿瘤细胞组成, 几乎没有压缩的肿瘤窦[18]。在这种情况下, 纤维间质稀少和不同引流途径的存在可能与早期洗脱有关。

3.3. 影响肿瘤衰减的主要因素

纤维包膜的存在、非癌肝实质的组织学和增强前的衰减是影响肿瘤衰减的可能因素。另一个可能影响门脉期肿瘤衰减的因素被认为是肿瘤血液的量, 即肿瘤血管分布。最近, 新血管化动脉的数量已被证明在肝癌发生过程中增加[19]。另一方面, 在 HCC 发展的晚期, 据报道动脉血供随着组织学分级的进展而减少[20]。肿瘤血管的减少也可能与门脉期 p-HCC 的低密度有关。然而, 在本研究中, p-HCC 和其他两种组织学分级之间的(TAa-TApr)没有显著差异, 这应该代表肿瘤血管分布。可以认为这个因素与门脉期肿瘤衰减的相关性较小。尽管 Li 等人[21]报告称 w-HCC 在延迟门脉期显示大部分等或低衰减, 但在他们的研究中, 该期是在给予造影剂后 110 s 获得的。Karahan 等人[22]认为门脉期高衰减与 w-HCC 相关。然而, 他们没有指出 w-HCC 在门脉期显示高密度是否是富血管的。不能否认存在残余的门静脉流入肿瘤。“富血供” w-HCC 在动态 CT 门脉期的肿瘤密度尚未明确报道, 但在三个高分化 HCC 显示高密度或等密度。虽然在有些研究中, w-HCC 和 m-HCC 之间的门脉期肿瘤衰减没有显著差异, 但 m-HCC 的(TAa-Tap)

平均值倾向于高于 w-HCC。通过改变门脉期的扫描时间,可以观察到 w-HCC 和 m-HCC 之间肿瘤衰减的差异。先前的报告表明,肝移植后 p-HCC 患者的生存率比 w-HCC 和 m-HCC 患者更差[23]。区分 p-HCC 与 w-HCC 和 m-HCC 的能力具有重要的临床价值,特别是在预测患者预后时。当门脉期低密度被认为是 p-HCC 的指标时,敏感性、特异性、准确性、阳性预测值和阴性预测值分别为 76.9%、90.2%、87.8%、62.5%和 94.8%。可能能够以相对较高的准确性诊断 p-HCC。肿瘤的最大直径也与门脉期的肿瘤衰减显著相关。

4. 组织学分级与放射的联系

关于组织学分级, p-HCC 的平均直径大于 m-HCC 的平均直径, w-HCC 的肿瘤大小较小,除了巨大 HCC 外。因此,可以认为肿瘤的最大直径与组织学分级之间存在着相互关系。事实上,当受试者仅限于 5 中等分化的 HCC 时,肿瘤的最大直径和门脉期肿瘤衰减之间没有显著相关性。Jang 等[24]的报道称,晚期肝硬变患者非纤维化肝脏中的肝细胞癌与晚期肝硬变患者肝脏中的肝细胞癌在洗脱时间上没有显著差异。虽然脂肪渗透到肝脏也是影响肿瘤密度的一个因素,但在这项研究中没有患者出现明显的脂肪肝。

此外,一些研究表明, HCC 的组织病理学分级是一个重要的预后因素,低分化(PD) HCC 尤其显示出不良的结局[25] [26] [27]。然而,由于出血和追踪接种的风险,在手术治疗前肿瘤分级的组织学确认并不总是可能的[28] [29],治疗前 HCC 细胞分化的非侵入性估计不仅在预测结果方面非常重要,而且在确定所采用的治疗策略方面也非常重要。在过去的十年中,几项研究试图使用各种方式评估 HCC 的组织学分级,包括螺旋 CT [18] [19] [20]、超声造影[30]、肝动脉造影(CTHA)期间的侵入性 CT 和动脉门静脉造影(CTAP)期间的 CT [31] [32],并已证明增强模式可能与组织学分化相关。然而,到目前为止,相对较少的注意力已经给予的增强模式和影像学表现的差异,非侵入性多相多排 CT (MDCT)关于不同的组织学分级的肝癌在一个相对大量的手术证实的病变,而不限制肿瘤的大小的调查。研究仍具有几个局限性。首先,若干研究中登记的患者不是连续的,因为在使用 4-MDCT 扫描仪进行 CT 检查的患者被排除在外。尽管如此,笔者认为排除这些患者是很重要的,因为即使扫描方案上的微小差异也可能影响门脉期肿瘤的衰减。其次,在各研究中严格的患者选择导致了相当少量的 w-HCC。虽然最初共纳入了分化良好的肝癌,但有肿瘤显示血管减少,因此被排除在外。这种少量的 w-HCC 可能会使三种组织学分级的准确比较变得困难。第三,肝细胞癌的肿瘤血窦不能进行组织学评估,因为它们非常小。最后,即使在组织学调查中,对引流途径的详细评估也是极其困难的。

5. 结论

在 HCC 发展的晚期,动脉血供随着组织学分级的进展而显著减少。门脉期的肿瘤衰减有助于诊断富血供 HCC 的组织学分级。p-HCC 被认为显示出比 w-HCC 和 m-HCC 更快的造影剂洗脱。总之, p-HCC 在门脉期的肿瘤衰减明显低于 w-HCC 和 m-HCC。动态 CT 门脉期扫描有助于判断富血供 HCC 的组织学分级。

参考文献

- [1] Okuda, K. (1997) Hepatocellular Carcinoma: Clinicopathological Aspects. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **12**, S314-S318. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1997.tb00515.x>
- [2] El-Serag, H.B. (2002) Hepatocellular Carcinoma: An Epidemiologic View. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **35**, S72-S78. <https://doi.org/10.1097/00004836-200211002-00002>
- [3] Agarwal, A. and Jain, M. (2008) Multidetector CT Portal Venography in Evaluation of Portosystemic Collateral Vessels. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, **52**, 4-9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.2007.01903.x>

- [4] Yoon, S.H., Lee, J.M., So, Y.H., *et al.* (2009) Multiphasic MDCT Enhancement Pattern of Hepatocellular Carcinoma Smaller than 3 Cm in Diameter: Tumor Size and Cellular Differentiation. *AJR American Journal of Roentgenology*, **193**, W482-W489. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1818>
- [5] Hayashi, M., Matsui, O., Ueda, K., *et al.* (1999) Correlation between the Blood Supply and Grade of Malignancy of Hepatocellular Nodules Associated with Liver Cirrhosis: Evaluation by CT during Intraarterial Injection of Contrast Medium. *AJR American Journal of Roentgenology*, **172**, 969-976. <https://doi.org/10.2214/ajr.172.4.10587130>
- [6] Nakajima, Y., Shimamura, T., Kamiyama, T., *et al.* (1996) Evaluation of Surgical Resection for Small Hepatocellular Carcinomas. *The American Journal of Surgery*, **171**, 360-363. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)89642-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89642-0)
- [7] Jonas, S., Bechstein, W.O., Steinmuller, T., *et al.* (2001) Vascular Invasion and Histopathologic Grading Determine Outcome after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis. *Hepatology*, **33**, 1080-1086. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.23561>
- [8] Yu, J.S., Lee, J.H., Chung, J.J., *et al.* (2008) Small Hypervascular Hepatocellular Carcinoma: Limited Value of Portal and Delayed Phases on Dynamic Magnetic Resonance Imaging. *Acta Radiologica*, **49**, 735-743. <https://doi.org/10.1080/02841850802120045>
- [9] The Liver Cancer Study Group of Japan (2008) The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer. 5th Edition, Kanahara, Tokyo, 38-48. (In Japanese)
- [10] Song, X., Kelley, R.K., Khan, A.A., *et al.* (2023) Exposure-Response Analyses of Tremelimumab Monotherapy or in Combination with Durvalumab in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **29**, 754-763. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1983>
- [11] Mathieu, D., Grenier, P., Larde, D., *et al.* (1984) Portal Vein Involvement in Hepatocellular Carcinoma: Dynamic CT Features. *Radiology*, **152**, 127-132. <https://doi.org/10.1148/radiology.152.1.6328574>
- [12] Lim, J.H., Choi, D., Park, C.K., *et al.* (2006) Encapsulated Hepatocellular Carcinoma: CT-Pathologic Correlations. *European Radiology*, **16**, 2326-2333. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0203-8>
- [13] 杨传红. CT 能谱成像在肝细胞癌与肝转移瘤鉴别中的价值研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2014.
- [14] Jang, H.J., Kim, T.K., Burns, P.N., *et al.* (2007) Enhancement Patterns of Hepatocellular Carcinoma at Contrast-Enhanced US: Comparison with Histologic Differentiation. *Radiology*, **244**, 898-906. <https://doi.org/10.1148/radiol.2443061520>
- [15] Edmondson, H.A. and Steiner, P.E. (1954) Primaty Carcinoma of the Liver: A Study of 100 Cases among 48,900 Necropsies. *Cancer*, **7**, 462-503. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195405\)7:3<462::AID-CNCR2820070308>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195405)7:3<462::AID-CNCR2820070308>3.0.CO;2-E)
- [16] Okamoto, D., Yoshimitsu, K., Nishie, A., *et al.* (2012) Enhancement Pattern Analysis of Hypervascular Hepatocellular Carcinoma on Dynamic MR Imaging with Histopathological Correlation: Validity of Portal Phase Imaging for Predicting Tumor Grade. *European Journal of Radiology*, **81**, 1116-1121. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.02.056>
- [17] Suter, S.P. and Skalak, R. (1993) The History of Poiseuille's Law. *Annual Review of Fluid Mechanics*, **25**, 1-20. <https://doi.org/10.1146/annurev.fl.25.010193.000245>
- [18] Kansaibougan, O.M., *et al.* (1991) Toriatsukai Kiyaku Ni Sotta Shuyou Kanbetsu Shindan Atlas Kanzou. Bunkodo, Tokyo, 22-27. (In Japanese)
- [19] Matsui, O., Kadoya, M., Kameyama, T., *et al.* (1991) Benign and Malignant Nodules in Cirrhotic Livers: Distinction Based on Blood Supply. *Radiology*, **178**, 493-497. <https://doi.org/10.1148/radiology.178.2.1846240>
- [20] Asayama, Y., Yoshimitsu, K., Nishihara, Y., *et al.* (2008) Arterial Blood Supply of Hepatocellular Carcinoma and Histologic Grading: Radiologic-Pathologic Correlation. *AJR American Journal of Roentgenology*, **190**, W28-W34. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2117>
- [21] Li, C.S., Chen, R.C., Tu, H.Y., *et al.* (2006) Imaging Well-Differentiated Hepatocellular Carcinoma with Dynamic Triple-Phase Helical Computed Tomography. *The British Journal of Radiology*, **79**, 659-665. <https://doi.org/10.1259/bjr/12699987>
- [22] Karahan, O.I., Yikimaz, A., Isin, S., *et al.* (2003) Characterization of Hepatocellular Carcinomas with Triphasic CT and Correlation with Histopathologic Findings. *Acta Radiologica*, **44**, 566-571. <https://doi.org/10.1080/02841850312331287839>
- [23] Tamura, S., Kato, T., Berho, M., *et al.* (2001) Impact of Histological Grade of Hepatocellular Carcinoma on the Outcome of Liver Transplantation. *Archives of Surgery*, **136**, 25-30. <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.1.25>
- [24] Tajima, T., Honda, H., Taguchi, K., *et al.* (2002) Sequential Hemodynamic Change in Hepatocellular Carcinoma and Dysplastic Nodules: CT Angiography and Pathologic Correlation. *AJR American Journal of Roentgenology*, **178**, 885-897. <https://doi.org/10.2214/ajr.178.4.1780885>
- [25] Khemlina, G., Ikeda, S. and Kurzrock, R. (2017) The Biology of Hepatocellular Carcinoma: Implications for Genomic

- and Immune Therapies. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 149. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0712-x>
- [26] Niu, Z.S., Niu, X.J. and Wang, W.H. (2016) Genetic Alterations in Hepatocellular Carcinoma: An Update. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 9069-9095. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i41.9069>
- [27] Oishi, K., Itamoto, T., Amano, H., *et al.* (2007) Clinicopathologic Features of Poorly Differentiated Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, **95**, 311-316. <https://doi.org/10.1002/jso.20661>
- [28] Park, H.S., Lee, J.M., Kim, S.H., *et al.* (2009) Differentiation of Well-Differentiated Hepatocellular Carcinomas from Other Hepatocellular Nodules in Cirrhotic Liver: Value of SPIO-Enhanced MR Imaging at 3.0 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **29**, 328-335. <https://doi.org/10.1002/jmri.21615>
- [29] Sugimoto, K., Moriyasu, F., Kamiyama, N., *et al.* (2008) Correlation between Parametric Imaging Using Contrast Ultrasound and the Histological Differentiation of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research*, **38**, 273-280. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00259.x>
- [30] Bansal, S., Gui, J., Merrill, C., *et al.* (2019) Contrast-Enhanced US in Local Ablative Therapy and Secondary Surveillance for Hepatocellular Carcinoma. *Radiographics*, **39**, 1302-1322. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180205>
- [31] Imai, Y., Murakami, T., Hori, M., *et al.* (2007) Hypervascular Hepatocellular Carcinoma: Combined Dynamic MDCT and SPIO-Enhanced MRI versus Combined CTHA and CTAP. *Hepatology Research*, **38**, 147-158. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00210.x>
- [32] Tsurusaki, M., Sugimoto, K., Fujii, M., *et al.* (2007) Combination of CT during Arterial Portography and Double-Phase CT Hepatic Arteriography with Multi-Detector Row Helical CT for Evaluation of Hypervascular Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Radiology*, **62**, 1189-1197. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.05.005>