

探讨增强CT图像的影像征象在术前预测肝细胞肝癌微血管浸润的价值

裴金霞, 李欢, 王龙胜*

安徽医科大学第二附属医院放射科, 安徽 合肥

收稿日期: 2023年11月11日; 录用日期: 2023年12月4日; 发布日期: 2023年12月11日

摘要

目的: 探讨增强CT图像的影像征象在术前预测肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)微血管浸润(microvascular invasion, MVI)方面的价值。方法: 对121例经术后病理证实并术前行CT平扫 + 增强扫描的HCC患者进行回顾性研究, 分析患者临床指标(年龄、性别、甲胎蛋白)及影像征象(肿瘤最大径、假包膜、肿瘤形态、瘤周低密度环、瘤内动脉、病灶数目、瘤周异常灌注、大血管侵犯、强化方式), 根据有无微血管浸润分为MVI阳性组及MVI阴性组, 以单因素分析及多因素logistic回归分析筛选HCC MVI的增强CT图像的影像征象相关独立危险因素, 构建回归模型, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 评估独立预测因素及回归模型对MVI的预测效能。结果: MVI阳性组AFP水平及肿瘤最大径高于MVI阴性组($P < 0.05$), MVI阳性组肿瘤形态不规则、瘤内动脉、病灶数目及大血管侵犯的发生率均高于MVI阴性组($P < 0.05$), 肿瘤形态及数目是MVI的独立预测因素, 其预测MVI的AUC分别为0.637和0.625, 回归模型的AUC值为0.714。结论: 增强CT图像的影像特征可以有效的预测肝细胞肝癌MVI。

关键词

肝细胞肝癌, 微血管浸润, 增强CT图像

To Explore the Value of Imaging Features of Enhanced CT Images in Predicting Microvascular Infiltration in Hepatocellular Carcinoma

Jinxia Pei, Huan Li, Longsheng Wang*

Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

*通讯作者。

文章引用: 裴金霞, 李欢, 王龙胜. 探讨增强CT图像的影像征象在术前预测肝细胞肝癌微血管浸润的价值[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 18954-18961. DOI: 10.12677/acm.2023.13122666

Abstract

Objective: To explore the value of imaging features of enhanced CT images in preoperative predicting microvascular invasion (MVI) of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** 121 patients with primary hepatocellular carcinoma confirmed by postoperative pathology and underwent CT plain scan and enhanced scan before operation were studied retrospectively. The clinical indexes (Age, Sex, Alpha Fetoprotein-AFP) and imaging features (tumor maximum diameter, pseudocapsule, tumor morphology, peritumoral low density ring, intratumoral artery, lesion number, abnormal peritumoral perfusion, macrovessel invasion, enhancement type) were analyzed. They were divided into MVI positive group and MVI negative group according to the presence of microvascular invasion. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were used to screen the independent predictors of HCC MVI among the image features of enhanced CT images, and then a regression model was constructed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the predictive efficacy of independent predictors and regression model for MVI. **Results:** The AFP and tumor maximum diameter in MVI positive groups were higher than the MVI negative group ($P < 0.05$), and the MVI positive group had irregular morphology; internal artery, lesion number and large vessel invasion were higher than the MVI negative group ($P < 0.05$); tumor morphology and number were independent predictors of MVI, with AUC for HCC MVI of 0.637 and 0.625, respectively, while the AUC of the regression model was 0.714. **Conclusion:** Enhanced imaging features of CT images can effectively predict HCC MVI.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Microvascular Invasion, Enhanced CT Images

Copyright © 2023 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

微血管浸润(Microvascular invasion, MVI)是指在显微镜下于内皮细胞衬覆的脉管腔内见到癌细胞巢团,癌细胞可存在于肝门静脉或肝静脉中[1],是影响肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)患者预后和术后复发的重要因素[2] [3]。迄今为止, MVI 诊断的金标准仍为术后病理学检查, 故术前准确预测 MVI 对临床治疗决策和患者的预后具有非常重要的意义。随着影像技术的不断更新发展, CT 检查可以在临床诊断 HCC 及病灶的转移情况、血供情况、大小、数目等方面提供重要的价值[4], 有报道称 CT 在诊断 HCC 病变的敏感性为 81%, 特异性为 93% [5], CT 在肝癌肝内病灶位置诊断方面符合率高达 95%, 对于 HCC 病灶 < 3 cm 检出符合率达 80.95% [6], 故 CT 在疾病的诊断方面表现出良好的性能, 本研究旨在探讨增强 CT 图像的影像征象在术前预测肝细胞肝癌微血管浸润方面的应用价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取我院 2016 年 11 月至 2022 年 4 月经病理证实的原发性肝细胞癌患者, 共 121 例纳入研究对象。

年龄 31~85 岁, 平均年龄(59.15 ± 10.90), 根据病理结果分为 MVI 阳性组和 MVI 阴性组, 经电子病例系统收集患者的年龄、性别、甲胎蛋白(AFP)水平。

纳入标准:(1) 经术后病理证实的原发性肝细胞肝癌;(2) 术前 2 周内完成 CT 腹部平扫 + 增强检查;(3) 无其他肿瘤病史。

排除标准:(1) 术前接受过任何肝细胞肝癌治疗;(2) 存在肝内转移;(3) 影像图像质量不佳;(4) 病例资料不全。

2.2. 方法

CT 检查: 使用 Philips Brilliance CT256 机进行扫描, 管电流 150 mAs, 管电压 120 kV, 层厚、层距、准直器宽度均为 5 mm, 检查前常规禁食及呼吸训练准备, 采用平躺仰卧位, 头 - 足方向从膈顶扫描至肾脏下极, 利用双筒高压注射器经肘静脉注射非离子型对比剂碘佛醇(320 mgI/mL, 1.5 ml/kg, 3 ml/s), 后团注 30 ml 生理盐水(3 ml/s), 分别在 8 s、45 s、100 s 采集动脉期、门脉期和延迟期的数据。

观察指标: 对 CT 平扫 + 增强图像进行分析, 观察的指标有:(1) 肿瘤最大径;(2) 肿瘤包膜;(3) 肿瘤形态;(4) 瘤周低密度环征;(5) 瘤内动脉;(6) 病灶数目;(7) 瘤周异常灌注;(8) 大血管侵犯;(9) 肿瘤强化方式。以上影像学特征均由两位具有经验的腹部放射科医生来评估, 两位医生评估图像前均不知道患者的病理及临床相关信息, 多病灶者选择最大病灶进行分析, 若两位放射科医生在诊断评估方面存在分歧, 经讨论后达成一致的结果为准。

影像征象定义:(1) 肿瘤最大径: 在动脉期轴位图中找到肿瘤的最大截面, 测得肿瘤的最大径;(2) 肿瘤包膜: 动脉期围绕肿瘤边缘的低密度环和延迟期高密度环, 按照包膜情况分为有、无包膜;(3) 肿瘤形态: 按照肿瘤边缘是否为光滑弧状, 分为规则、不规则;(4) 瘤周低密度环征: 动脉晚期或门静脉期肿瘤周围出现的低密度环, 部分或完全地将肿瘤包围, 分为有、无低密度环征;(5) 瘤内动脉: 动脉期肿瘤内持续存在的动脉血管强化表现, 分为有、无瘤内动脉显影;(6) 病灶数目: 分为单发及多发;(7) 瘤周异常灌注: 动脉期或者门静脉期病灶周围出现的片状强化, 分为有、无瘤周异常强化;(8) 大血管侵犯: 按延迟期肝静脉或门静脉内存在癌栓、显影不清、截断或管壁不光整, 分为有、无大血管侵犯;(9) 肿瘤强化方式: 按是否具有“快进快出”的强化方式, 分为典型强化方式和不典型强化方式(部分“见图 1、图 2”)。

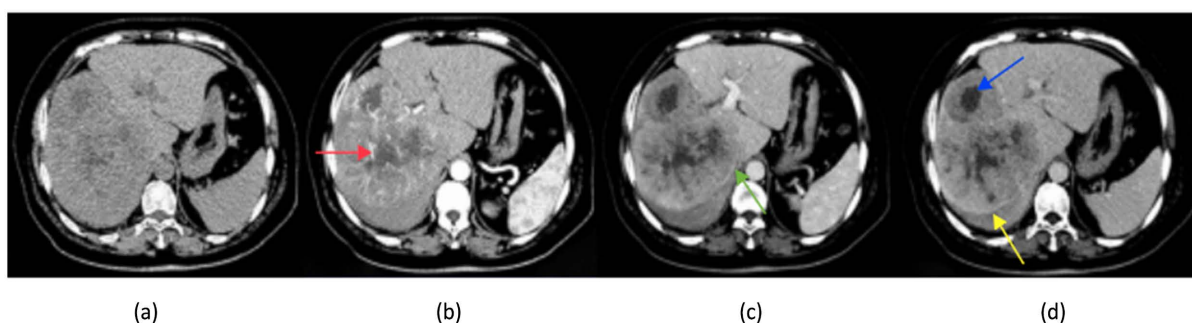


Figure 1. A 68-year-old man with irregular morphology and prominent liver capsule, (a)~(d) are images of plain scan, arterial, portal, and delayed stage, showing intratumoral artery development (red arrow), peritumoral low density ring sign (green arrow), incomplete false capsule (yellow arrow), and intratumoral necrosis (blue arrow)

图 1. HCC 患者男性 68 岁, 病灶形态不规则并突出肝包膜, (a)~(d)为平扫、动脉期、门脉期及延迟期图像, 可见瘤内动脉显影(红箭)、瘤周低密度环征(绿箭)、不完整假包膜(黄箭)、瘤内坏死(蓝箭)

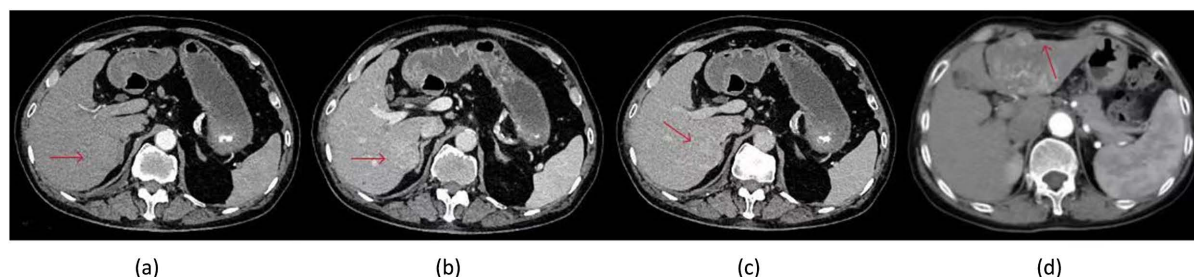


Figure 2. The HCC patients were 74 years old male (a)~(c), morphological rules of lesions, (a)~(c) with arterial stage, portal stage and delayed stage images, tumor capsule indicated by the red arrow in panel (c); (d) A 59-year-old female HCC patient with arterial stage image: irregular lesion morphology and abnormal peritumoral perfusion (red arrow)

图 2. HCC 患者男性 74 岁((a)~(c)), 病灶形态规则, (a)~(c)为动脉期、门脉期及延迟期图像, (c)图红色箭头所指为肿瘤包膜; (d) HCC 患者女性 59 岁, 动脉期图像: 病灶形态不规则, 可见瘤周异常灌注(红箭)

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验, 计量资料为非正态分布以中位数(上、下四分位数)表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料用例数和百分比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。使用单因素及多因素 logistic 回归分析得到 MVI 的独立预测因子, 构建 MVI 预测模型, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估预测模型的效能, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般临床资料及影像特征比较

MVI 阳性组 AFP 水平及肿瘤最大径高于 MVI 阴性组($P < 0.05$), MVI 阳性组肿瘤形态不规则、瘤内动脉、病灶数目及大血管侵犯的发生率均高于 MVI 阴性组($P < 0.05$), 两组患者在性别、年龄及瘤周低密度环征等方面无统计学差异($P > 0.05$), 详“见表 1”。

Table 1. Comparison of clinical data and imaging characteristics of the MVI positive and MVI negative groups
表 1. MVI 阳性组及 MVI 阴性组临床资料及影像特征比较

	MVI (-)	MVI (+)	P
性别			0.142
女	5 (10.4%)	15 (20.5%)	
男	43 (89.6%)	58 (79.5%)	
年龄	60.13 \pm 10.74	58.51 \pm 11.02	0.737
AFP (ng/ml)	32.82 (3.01, 874.55)	268.00 (8.26, 1210)	0.042
肿瘤最大径(mm)	39.70 (28.30, 88.03)	62.00 (41.05, 86.55)	0.048
肿瘤包膜			0.825
无	24 (50%)	35 (47.9%)	
有	24 (50%)	38 (52.1%)	
肿瘤形态			0.001
规则	21 (43.8%)	12 (16.4%)	
不规则	27 (56.2%)	61 (83.6%)	

Continued

瘤周低密度环征				0.895
无	31 (64.6%)		48 (65.8%)	
有	17 (35.4%)		25 (34.2%)	
瘤内动脉				0.043
无	21 (43.8%)		19 (26.0%)	
有	27 (56.2%)		54 (74.0%)	
病灶数目				0.006
单发	37 (77.1%)		38 (52.1%)	
多发	11 (22.9%)		35 (47.9%)	
瘤周异常灌注				0.148
无	32 (66.7%)		39 (53.4%)	
有	16 (33.3%)		34 (46.6%)	
大血管侵犯				0.024
无	42 (87.5%)		51 (69.9%)	
有	6 (12.5%)		22 (30.1%)	
强化方式				0.694
典型	36 (75.0%)		57 (78.1%)	
不典型	12 (25.0%)		16 (21.9%)	

3.2. 多因素 Logistic 回归及 ROC 曲线分析

多因素 logistic 回归分析得出的 MVI 独立预测因子有肿瘤形态、病灶数目，构建模型(“见表 2”)。ROC 曲线分析的结果显示预测模型的 AUC 值为 0.714，灵敏度为 42.5%，特异度为 89.6%，单独肿瘤形态的 AUC 值为 0.637，病灶数目的 AUC 值为 0.625 (“见图 3”)。

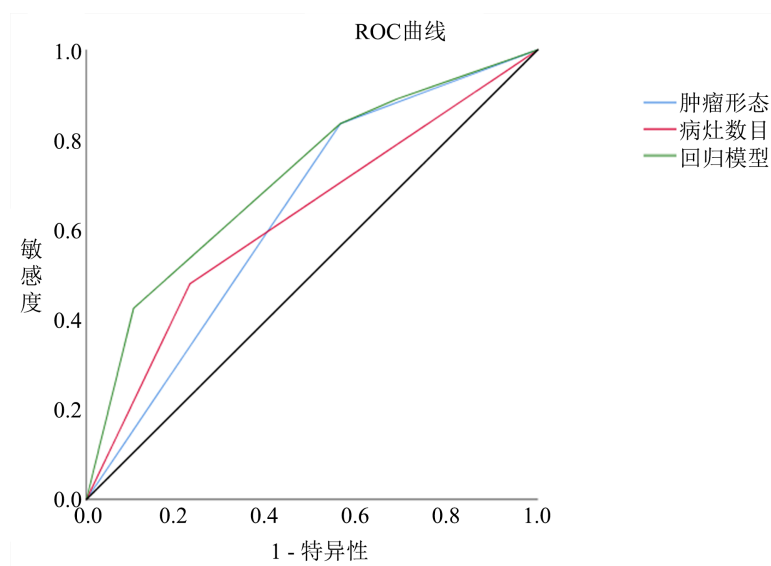


Figure 3. ROC curves of independent predictors and regression models predicting HCC MVI

图 3. 独立预测因素及回归模型预测 HCC MVI 的 ROC 曲线

Table 2. Independent predictors of MVI in the multivariate logistic regression analysis
表 2. 多因素逻辑回归分析 MVI 的独立预测因子

影像特征	P	(B)	95%CI
肿瘤形态	0.002	3.837	1.610~9.146
病灶数目	0.011	2.998	1.283~7.005

4. 讨论

肝细胞肝癌为临床常见肿瘤，占原发性肝恶性肿瘤的大多数，是世界上第 3 大常见的癌症死亡原因 [7]，原发性肝癌术后 5 年内的复发率高达 70% [8]，研究表明 MVI 是预测 HCC 术后早期复发和生存的重要指标 [1] [9]，因此术前精准预测 HCC 是否合并 MVI 对于临床做出特异性治疗方案至关重要。

He 等人开发了基于肿瘤边缘、肿瘤最大径、AST、循环肿瘤细胞、去 γ -羧基凝血酶原(DCP)和 AFP 的 MVI 术前评分系统 [10]，其诊断性能优于我们的模型，AUC 为 0.922，但其部分资料如循环肿瘤细胞、DCP 为非常规的检查项目，收集及获取存在难度；Hyun [11] 等人还利用 PET/CT 建立了模型，他结合了 FDG PET/CT 肿瘤和正常肝脏对 FDG 的标准化摄取值比、肿瘤最大径和 AFP，该模型性能较我们的研究稍好 (AUC = 0.756)，但 PET/CT 价格昂贵，未被广泛常规的应用，还有好多研究基于增强 CT、MR 的成像特征的影像组学评分构建列的线图模型 [12] [13] [14]，这些模型的特征都需要特定的计算机及软件才能完成，因此不适用于临床医生，而我们模型的是基于增强 CT 图像的影像学特征(病灶形态和数目)建立的，优点是影像科医生和临床医生可以直接从图像中捕捉到 MVI 相关的影像特征，无需花费太多的时间。

AFP 是诊断原发性肝细胞癌实验室检查的最佳标志物，临床上用于 HCC 的诊断和 HCC 患者的预后判断，Zheng 等人发现 AFP 可以通过抑制肿瘤细胞的程序性细胞死亡来推动肿瘤的恶变，作为细胞凋亡的抑制剂，AFP 通过阻断凋亡信号的传递和影响细胞凋亡相关基因的表达来抑制细胞凋亡，caspase-3 信号级联是诱导细胞凋亡的主要途径，AFP 不仅可以直接与 caspase-3 结合以抑制其活性，还可以通过线粒体细胞凋亡途径影响 caspase-3 的激活 [15]；有报道 AFP 水平超过 158 ng/ml 是 MVI 的独立危险因素 [16]，本研究中 MVI 阳性组较 MVI 阴性组的血清 AFP 水平显著增高 (268.00 VS 32.82)。最近有研究表明 [17]，肿瘤直径与 MVI 密切相关，肿瘤直径越大，存在 MVI 的可能性越大，在我们的研究中 MVI 阳性组较 MVI 阴性组高 (62.00 VS 39.70)。有报道称具有 MVI 的 HCC 可能有更高的转移能力和侵袭性 [1]，故而可以影响 HCC 的术后复发及预后；研究认为肿瘤的不规则形态、病灶多发是反映肿瘤的侵袭性的显著影像特征，且在他们的研究中肿瘤形态不规则和病灶多发是 MVI 的独立危险因素 [17]，Chandarana 等人的研究也发现了 HCC 病灶多发是 MVI 的独立预测因子 [18]，虽然他们研究的是 MRI 增强图像的影像特征，但与我们的研究结果一致；一项对基因表达模式和成像特征的联合研究显示，具有瘤内动脉成像特征的 HCC 发生 MVI 的风险增加，Zhao 等人的研究表明 [19]，瘤内动脉是 MVI 的最强独立预测因子，而在我们的研究中，瘤内动脉虽然不是 MVI 的独立预测因子，但在 MVI 阳性组和 MVI 阴性组存在差异 ($P < 0.05$)。在我们的研究中，大血管侵犯在 MVI 阳性组要高于 MVI 阴性组 ($P < 0.05$)，有报道称有大血管侵犯的 HCC 病灶术后中瘤复发的风险增加了 15 倍 [20]，门静脉受侵后肿瘤细胞可能会随着门脉系统转移，这样会增加 MVI 的风险，可以合理解释 MVI 阳性组大血管侵犯高于 MVI 阴性组。

我们的研究存在以下局限性，首先，我们的研究为单中心研究，适用人群方面可能存在一定限度，其次，我们的样本量较少，在样本量的选择上可能存在一些偏移，故需要多中心、大样本量的数据做进一步的研究。

5. 结论

综上所述,应用增强 CT 图像的肿瘤形态及病灶数目构建的术前预测 MVI 逻辑回归模型的 AUC 值为 0.714,能有效的术前预测 MVI,对临床有很好的应用价值。

参考文献

- [1] Erstad, D.J. and Tanabe, K.K. (2019) Prognostic and Therapeutic Implications of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 1474-1493. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07227-9>
- [2] 黄灿坡, 黄进发, 王琳, 等. 预防性 TACE 对合并微血管浸润的肝癌患者术后复发、生存率的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(6): 189-192.
- [3] Chen, G., Wang, R., Zhang, C., et al. (2021) Integration of Pre-Surgical Blood Test Results Predict Microvascular Invasion Risk in Hepatocellular Carcinoma. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **19**, 826-834. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.01.014>
- [4] 吴水天. CT 增强扫描在评估原发性肝细胞肝癌 TACE 术后疗效中的应用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(3): 91-93.
- [5] Chen, L., Zhang, L., Bao, J., et al. (2013) Comparison of MRI with Liver-Specific Contrast Agents and Multidetector Row CT for the Detection of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of 15 Direct Comparative Studies. *Gut*, **62**, 1520-1521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305231>
- [6] 唐兆华. 肝脏增强 CT 与 MRI 在肝癌诊断中的应用价值分析[J]. 影像研究与医学应用, 2023, 7(16): 77-79.
- [7] 刘颖, 魏小琴, 王芳, 等. 基于 CT 影像组学预测肝细胞癌 TACE 术后疗效[J]. 临床放射学杂志, 2023, 42(2): 311-316.
- [8] Omata, M., Cheng, A.L., Kokudo, N., et al. (2017) Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatocellular Carcinoma: A 2017 Update. *Hepatology International*, **11**, 317-370. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>
- [9] 刘畅, 赵泓博, 黄京城, 等. 基于 CT 增强影像组学的支持向量机模型术前预测肝细胞癌微血管浸润的研究[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(12): 2390-2396.
- [10] He, Y.Z., He, K., Huang, R.Q., et al. (2020) Preoperative Evaluation and Prediction of Clinical Scores for Hepatocellular Carcinoma Microvascular Invasion: A Single-Center Retrospective Analysis. *Annals of Hepatology*, **19**, 654-661. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.07.002>
- [11] Hyun, S.H., Eo, J.S., Song, B.I., et al. (2018) Preoperative Prediction of Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma Using ¹⁸F-FDG PET/CT: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **45**, 720-726. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3880-4>
- [12] Ma, X., Wei, J., Gu, D., et al. (2019) Preoperative Radiomics Nomogram for Microvascular Invasion Prediction in Hepatocellular Carcinoma Using Contrast-Enhanced CT. *European Radiology*, **29**, 3595-3605. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5985-y>
- [13] Qin, X.C., Zhou, X., Liu, X.B. and Luo, Y. (2019) Predictive Value of Contrast-Enhanced Ultrasound for Early Recurrence of Single Lesion Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection. *Ultrasonic Imaging*, **41**, 49-58. <https://doi.org/10.1177/0161734618815231>
- [14] Yang, L., Gu, D., Wei, J., et al. (2019) A Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, **8**, 373-386. <https://doi.org/10.1159/000494099>
- [15] Zheng, Y., Zhu, M. and Li, M. (2020) Effects of α -Fetoprotein on the Occurrence and Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **146**, 2439-2446. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03331-6>
- [16] Xu, X., Zhang, H.L., Liu, Q.P., et al. (2019) Radiomic Analysis of Contrast-Enhanced CT Predicts Microvascular Invasion and Outcome in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **70**, 1133-1144. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.023>
- [17] Zhou, Q., Zhou, C., Yin, Y., et al. (2021) Development and Validation of a Nomogram Combining Hematological and Imaging Features for Preoperative Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article 402. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4695>
- [18] Chandarana, H., Robinson, E., Hajdu, C.H., et al. (2011) Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Is It Predictable with Pretransplant MRI? *American Journal of Roentgenology*, **196**, 1083-1089. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4720>

-
- [19] Zhao, H., Hua, Y., Dai, T., *et al.* (2017) Development and Validation of a Novel Predictive Scoring Model for Microvascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *European Journal of Radiology*, **88**, 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.12.030>
- [20] Renzulli, M., Brocchi, S., Cucchetti, A., *et al.* (2016) Can Current Preoperative Imaging Be Used to Detect Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma? *Radiology*, **279**, 432-442. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150998>