

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.15.017

文章编号: 1005-8982(2017)15-0082-05

## 微血管侵犯与孤立性大肝癌病理特征及根治术后疗效的关系研究\*

高聪<sup>1</sup>, 韩勇<sup>2</sup>, 林大勇<sup>3</sup>, 张宇<sup>4</sup>, 陈云飞<sup>4</sup>

(四川省人民医院 1. 急诊科, 2. 药剂科, 3. 麻醉科, 4. 肝胆外科, 四川 成都 610072)

**摘要:目的** 探讨微血管侵犯(MVI)与孤立性大肝癌的病理特征及其与根治术后疗效的相关性。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月 -2014 年 12 月在该院普外科住院治疗的 159 例孤立性大肝癌的病理资料,根据患者有无发生 MVI 将其分为无 MVI 组( $n=97$ )和有 MVI 组( $n=62$ ),分析两组患者的肿瘤大小、肿瘤分化、卫星结节与术后无进展期的关系。**结果** 孤立性大肝癌根治术后的 1、3 和 5 年生存率分别为 88.2%、56.7%和 41.4%。单因素分析显示,年龄、性别、MVI、甲胎蛋白(AFP)、肿瘤分化程度、肿瘤直径和数量、卫星结节与孤立性大肝癌术后无进展期有关;多因素分析显示,AFP>400 ng/ml、MVI、卫星结节、肿瘤数量及肿瘤直径是孤立性大肝癌术后无进展期的危险因素。MVI 发生率为 43.7%。其中无 MVI 患者的中位无进展生存期为 47 个月,1、3 和 5 年无进展生存率分别为 91.7%、67.5%和 56.0%;有 MVI 患者的中位无进展生存期为 35 个月,1 和 3 年无进展生存率分别为 84.7%和 45.8%。**结论** AFP>400 ng/ml、MVI、卫星结节、肿瘤数量及肿瘤直径是影响孤立性大肝癌根治术后无进展生存期的重要因素。

**关键词:** 孤立性大肝癌;微血管侵犯;危险因素

**中图分类号:** R735.7

**文献标识码:** A

## Relationship between microvascular invasion and pathological features of solitary large hepatocellular carcinoma and curative effect after radical\*

Cong Gao<sup>1</sup>, Yong Han<sup>2</sup>, Da-yong Lin<sup>3</sup>, Yu Zhang<sup>4</sup>, Yun-fei Chen<sup>4</sup>

(1. Department of Emergency; 2. Department of Pharmacy; 3. Department of Anesthesiology, 4. Department of Hepatobiliary Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between microvessel invasion (MVI) and solitary large hepatocellular carcinoma (HCC) and its correlation with curative effect after radical operation. **Methods** 159 cases of isolated large hepatocellular carcinoma were retrospectively analyzed. The patients were divided into MVI group ( $n=97$ ) and MVI group ( $n=62$ ) according to the presence or absence of MVI. Further analysis and comparison of two groups of patients including tumor size, tumor differentiation, MVI, satellite nodules and postoperative non-progression ( $P<0.05$ ). And the relationship between MVI and the above pathological indexes were analyzed. **Results** The 1, 3 and 5 year survival rates of solitary large hepatocarcinoma were 88.2%, 56.7% and 41.4%, respectively. Univariate analysis showed that MVI, low tumor differentiation and tumor diameter > 4 cm were the risk factors for the progression of solitary hepatocellular carcinoma without progression. Univariate analysis showed that MVI was a non-progression independent risk factors. The incidence of MVI was 43.7%. The median progression-free survival was 47 months in patients without MVI, and 91.7%, 67.5%, 56.0% in 1, 3 and 5 years. The median progression-free survival in MVI patients was 35 month, 1 and 3-

收稿日期:2017-02-09

\* 基金项目:四川省卫生厅课题(No: 30305030258)

year progression-free survival rates were 84.7% and 45.8%. Univariate analysis showed that the low degree of tumor differentiation is a risk factor for MVI. Multivariate analysis showed that low tumor differentiation was an independent risk factor for MVI. **Conclusions** AFP > 400 ng/ml, MVI, satellite nodules, tumor volume and tumor diameter are important factors that affect the progression-free survival of solitary large hepatocellular carcinoma after radical operation. Among them, MVI is the most significant factor.

**Keywords:** solitary large hepatocellular carcinoma; microvascular invasion; risk factor

作为最常见的消化系统恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>,肝癌具有非常高的死亡率<sup>[2]</sup>。其中,孤立性大肝癌占有所有肝癌的约 50%<sup>[3]</sup>。目前,孤立性大肝癌的主要治疗手段为手术切除<sup>[4]</sup>。但是,手术后的复发和转移仍然是一个重要的问题<sup>[5]</sup>。其中,微血管侵犯(microvascular invasion, MVI),也称微血管癌栓,是指门静脉和肝静脉小分支在显微镜下发现癌细胞团。研究发现,其是肝癌术后复发和转移的高危因素,也是影响肝癌患者术后生存率的重要因素<sup>[6-7]</sup>。本研究旨在探讨 MVI 与孤立性大肝癌的病理特征及其与根治术后疗效的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月 -2014 年 12 月在本院普外科治疗的 159 例孤立性大肝癌患者的临床资料。其中,男性 138 例,女性 21 例;年龄 36 ~ 75 岁,平均(45.5 ± 11.7)岁;肿瘤直径(7.3 ± 3.5)cm;肿瘤低分化 65 例,有 MVI 者 62 例,有卫星结节者 20 例。见表 1。

### 1.2 随访

通过电话随访,了解患者出院后是否发生复发或者转移。以首次发现复发或转移的时间作为复发、转移的具体时间。有病历的患者以病历记录的时间为准;无病历的患者以患者本人或者家属叙述的时间为准。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 Student *t* 检验进行比较。分类变量以百分比或率表示,用  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 法计算无进展生存率,用 Log-rank 检验进行单因素分析及比较两组的生存率,Cox 比例风险模型进行多因素分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床特征

约 1/4 的年龄 >60 岁,以男性为主,90%左右的

患者为 HBsAg 阳性,50%左右患者的甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平 >400 ng/ml。其他特征,如肿瘤数量、直径和分化程度分布。见表 1。

### 2.2 两组患者的一般临床特征比较

根据患者有无发生 MVI 将其分为无 MVI 组( $n = 97$ )和有 MVI 组( $n = 62$ )。两组患者在年龄、性别和 HBsAg 阳性的百分比以及血清 AFP 水平等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 2。

### 2.3 无进展生存期的影响因素

159 例孤立性大肝癌根治术后的 1、3 和 5 年生存率分别为 88.2%、56.7% 和 41.4%。单因素分析显示,年龄、性别、AFP 水平、肿瘤分化程度、卫星结节、MVI、肿瘤数量和直径影响无进展生存期,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 患者的一般临床特征

临床特征	例(%)
年龄 >60 岁	40(25.2)
男/女	138/21
HBsAg 阳性	140(88.1)
AFP > 400 ng/ml	79(49.7)
分化程度	
低分化	65(40.9)
中 - 高分化	94(59.1)
卫星结节	20(12.6)
MVI	62(39.0)
肿瘤数量	
1	125(78.6)
2	17(10.7)
>2	17(10.7)
肿瘤直径 /cm	7.3 ± 3.5

表 2 两组患者的一般临床特征比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	HBsAg 阳性 / 例(%)	AFP / (ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )
无 MVI 组 ( $n = 97$ )	47.7 ± 11.5	86/11	85(87.3)	401.35 ± 15.54
有 MVI 组 ( $n = 62$ )	51.5 ± 9.5	52/10	55(88.71)	397.15 ± 17.50
<i>t</i> / $\chi^2$ 值	1.198	0.264	1.012	1.298
<i>P</i> 值	0.148	0.421	0.525	0.119

## 2.4 MVI 与患者无进展生存期的关系

159 例患者中,62 例患者发生 MVI,其发生率为 39.0%。无 MVI 患者中位无进展生存期为 47 个月,1、3 和 5 年无进展生存率分别为 91.7% 和 67.5% 和 56.0%;有 MVI 患者中位无进展生存期为 35 个月,1 和 3 年无进展生存率分别为 84.7% 和 45.8%。Log-rank 检验结果表明,有 MVI 患者根治术后的生存率低于无 MVI 患者,两者比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=7.98, P=0.003$ )。两组患者术后生存曲线。以单因素分析中有统计学意义的结果变量为自变量,以术后无进展生存期为因变量,采用多因素 COX 生存分析无进展生存期的影响因素。逐步法进行变量的筛选,引入水准为  $\alpha=0.05$ ,剔除水准  $\beta=0.1$ 。结果显示,AFP>400 ng/ml、有 MVI、卫星结节、肿瘤数量

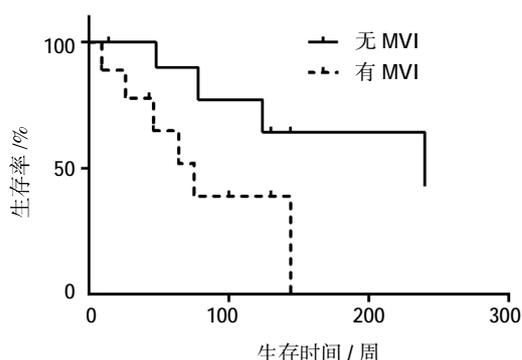
和肿瘤直径影响无进展生存期。见表 4 和附图。

表 3 159 例孤立性大肝癌患者术后影响无进展生存期的单因素分析

变量	例数	中位无进展生存时间/周	$\chi^2$ 值	P 值
年龄(>60 岁 / ≤60 岁)	92/67	136/190	9.103	0.032
男 / 女	138/21	161/201	8.492	0.039
HBsAg(阳性 / 阴性)	140/19	177/180	1.891	0.178
AFP(>400 ng/ml / ≤400 ng/ml)	135/24	124/197	0.872	0.000
分化(低分化 / 中 - 高分化)	65/94	162/185	0.932	0.011
卫星结节(有 / 无)	20/139	111/176	0.683	0.000
MVI(有 / 无)	62/97	123/189	1.091	0.000
肿瘤数量(1/2/3)	125/17/17	181/162/134	0.947	0.000
肿瘤直径(5 ~ 10 cm / >10 cm)	97/62	193/155	0.582	0.000

表 4 孤立性大肝癌患者术后影响无进展生存期的多因素分析

变量	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$ 值	P 值	HR	95% CI	
						下限	上限
AFP>400 ng/ml	0.596	0.37	3.132	0.031	1.292	1.024	1.629
年龄 >60 岁	0.751	0.19	7.701	0.000	1.101	1.524	2.629
性别(男 / 女)	2.109	0.523	17.870	0.000	1.762	3.084	11.615
分化(低分化 / 中 - 高分化)	1.408	0.381	11.632	0.000	2.427	2.115	8.642
卫星结节	1.679	0.317	13.723	0.028	1.392	1.036	1.869
MVI	2.991	0.610	19.071	0.000	1.660	1.304	2.113
肿瘤数量 I(1/2/3)	2.769	0.607	18.997	0.000	1.350	1.146	1.589
肿瘤直径 /cm	1.886	0.401	12.447	0.000	1.092	1.058	1.127



附图 有 MVI 和无 MVI 患者根治术后的生存率比较

## 3 讨论

目前,手术切除仍然是未发生转移的孤立性大肝癌的主要治疗方式<sup>[1,4]</sup>。近年来,国内外的很多医院都主张对于米兰标准以外的孤立性大肝癌也进行手术切除<sup>[4-5]</sup>。因此,对于疗效和预后的预测就显得尤为重要,其对于临床上决定是否在术后需要进行

化疗具有非常重要的意义。临床上,患者由于肿瘤分期、肝功能状态及一般健康状况等不同,其预后可能会存在较大的差异。临床实践发现即使是中晚期的肝癌患者也可能达到 Child-Pugh A 级<sup>[4-5,7]</sup>。

本研究评估的肝癌的特征包括:AFP 水平、肿瘤分化程度、MVI、卫星结节、肿瘤数量以及肿瘤直径。根据以往的研究成果,本研究选择 400 ng/ml 作为阈值<sup>[8-10]</sup>。本研究结果显示,AFP>400 ng/ml ( $P=0.031$ ), MVI ( $P=0.000$ ), 卫星结节 ( $P=0.028$ )。根据以往的研究结果,本研究选取肿瘤数量 1、2 以及  $\geq 3$  作为判断的标准<sup>[11-12]</sup>。结果显示,肿瘤数量的  $P=0.000$ 。另外,由于既往研究对于肿瘤直径的阈值的选取差异较大<sup>[13-14]</sup>,因此本研究采用连续变量作为肿瘤直径的判断标准,结果显示,  $P=0.000$ 。因此,AFP>400 ng/ml、MVI、卫星结节、肿瘤数量及肿瘤直径是影响孤立性大肝癌根治术后无进展生存期的主要因素。这与国内外的研究成果是一致的<sup>[15-16]</sup>。

另外,本研究结果显示,MVI是影响孤立性大肝癌根治术后无进展生存期的最为显著的因素。以往的研究结果显示,MVI是影响肝癌切除术后复发的最重要的因素之一。TORZILLI等人<sup>[3]</sup>的研究结果显示,肝癌细胞侵犯门静脉和肝静脉小分支的肌肉层,肝癌细胞出现在距离肿瘤包膜>1cm的门静脉和肝静脉小分支内,以及肝癌细胞出现在>5处的门静脉和肝静脉小分支均与肝癌切除术后复发正相关。另外,肝癌细胞侵犯门静脉和肝静脉小分支的肌肉层是影响肝癌切除术后复发的独立危险因素。AN等人<sup>[4]</sup>的研究结果显示,在门静脉和肝静脉小分支内出现>50个肝癌细胞是影响肝癌切除术后复发的独立危险因素。与<50个肝癌细胞和无MVI的患者相比较,>50个肝癌细胞的患者的术后生存率降低。BRUIX等人<sup>[5]</sup>的结果显示,无MVI的肝癌患者的生存率高于1~5处门静脉和肝静脉小分支发生MVI和>5处的患者。另外,>5处发生MVI的患者复发率和转移率高于无MVI和1~5处MVI的患者。MINAGAWA等人<sup>[6]</sup>的Meta分析结果表明,肝癌MVI患者的3.5年生生存率低于无MVI的患者。另外,该类患者即使接受肝移植,其3年生生存率也明显降低。这与本研究成果是一致的,提示术前评估MVI对于准确预测孤立性大肝癌根治术后患者预后的重要性。

本研究也存在着一些不足之处。首先,本研究仅在本院开展,因此样本的数量和种类都受到一定的限制。如果能够开展多中心研究的话,本研究结果和结论将更为可靠和准确。其次,本研究仅调查接受根治手术的孤立性肝癌患者的情况,需要进一步的研究使得本研究结果的适用范围更广。最后,本研究的样本数量有限( $n=159$ ),需要进一步的研究以扩大样本量以使本研究结果的适用范围更广。

综上所述,AFP>400ng/ml、MVI、卫星结节、肿瘤数量及肿瘤直径是影响孤立性大肝癌根治术后无进展生存期的重要因素。

#### 参 考 文 献:

- [1] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [2] LIU P H, HSU C Y, HSIA C Y, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma  $\leq 2$  cm in a propensity score model[J]. *Annals of Surgery*, 2016, 263(3): 538-545.
- [3] VITALE A, BURRA P, FRIGO A C, et al. And italian liver cancer g. survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different barcelona clinic liver cancer stages: a multicentre study[J]. *Journal of Hepatology*, 2015, 62(3): 617-624.
- [4] ZHONG J H, KE Y, GONG W F, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Annals of Surgery*, 2014, 260(2): 329-340.
- [5] LIM K C, CHOW P K, ALLEN J C, et al. Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the Milan criteria[J]. *Annals of Surgery*, 2011; 254(1):108-113.
- [6] HUNG H H, LEI H J, CHAU G Y, et al. Milan criteria, multi-nodularity and microvascular invasion predict the recurrence patterns of hepatocellular carcinoma after resection[J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2013, 17(4): 702-711.
- [7] KIM J M, KWON C H, JOH J W, et al. Differences between hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection in patients with and without cirrhosis[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2014, 21(2): 458-465.
- [8] GOH B K, TEO J Y, CHAN C Y, et al. Importance of tumor size as a prognostic factor after partial liver resection for solitary hepatocellular carcinoma: implications on the current AJCC staging system[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2016, 113(1): 89-93.
- [9] YANG S L, LIU L P, YANG S, et al. Preoperative serum alpha-fetoprotein and prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *British Journal of Surgery*, 2016, 103(6): 716-724.
- [10] ELNEKAVE E, ERINJERI J P, BROWN K T, et al. Long-term outcomes comparing surgery to embolization-ablation for treatment of solitary HCC < 7 cm[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2013, 20(9): 2881-2886.
- [11] LI J, ZHOU J, YANG P H, et al. Nomograms for survival prediction in patients undergoing liver resection for hepatitis B virus related early stage hepatocellular carcinoma[J]. *European Journal of Cancer*, 2016, 62: 86-95.
- [12] LI Y, XIA Y, LI J, et al. Prognostic nomograms for pre-and postoperative predictions of long-term survival for patients who underwent liver resection for huge hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2015, 221(5): 962-974.
- [13] TORZILLI G, DONADON M, BELGHITI J, et al. Predicting individual survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a novel nomogram from the "HCC East & West Study Group"[J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2016, 18(6): 1154-1162.
- [14] AN C, KIM D W, PARK Y N, et al. Single hepatocellular carcinoma: preoperative MR imaging to predict early recurrence after curative resection[J]. *Radiology*, 2015, 276: 433-443.
- [15] BRUIX J, HAN K H, GORES G, et al. Liver cancer: approaching a personalized care[J]. *Journal of Hepatology*, 2015, 62(1):

S144-156.

[16] MINAGAWA M, IKAI I, MATSUYAMA Y, et al. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and

AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan[J]. Annals of Surgery, 2007; 245(6): 909-922.

## 《中国现代医学杂志》投稿须知

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 期刊号 ISSN1005-8982/CN43-1225/R, 旬刊(2017 年 7 月开始), 系中国科技论文统计源期刊、北京大学图书馆中文核心期刊、中国核心学术期刊(RCCSE)(A-)及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国内外多个检索系统收录, 公开发行。本刊是中华人民共和国教育部主管的国家级综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学肝胆肠外科研究中心主办, 中南大学湘雅医院承办。

本刊刊登的论文内容涉及基础医学、临床医学、预防医学及医学相关学科的新理论、新技术、新成果以及医学信息、动态等。文稿须具有科学性、创新性、实用性。文字要求准确、通顺、精练。本刊设基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。学术报告类论文字数控制在 3000 字以内; 病例报告类论文字数控制在 800 字以内。稿件格式为题名、作者姓名、作者单位、邮编、摘要(具体要求见投稿细则)、关键词、正文、参考文献。

本刊对国家级的科研成果或阶段性成果及部级以上课题项目的进展报道实行速审快发。一般稿件 2 个月内有评审结果, 录用后等待发表。请作者自行登录本刊网站([www.zgxdyx.com](http://www.zgxdyx.com))查询稿件处理结果, 恕不另行通知。稿件发表后, 赠当期杂志 2 本。

### 投 稿 细 则

1. 文稿力求文字精练、准确、通顺; 文题简明、醒目, 能反映出文章的主题; 勿用不规范字。请作者仔细校对全文, 并认真复核数据。摘要应与正文内药物剂量、病例数、百分比等数据一致。如有错误, 将降低审稿人和编辑对该文真实性的信任度, 导致退稿。	6. 所有栏目需附关键词 3~5 个, 其中临床报道、学术报告和病例报告只需中文关键词, 其余栏目需中英文关键词齐全。
2. 文题中不使用英文缩略语。摘要中一般也不使用英文缩略语, 如因为该词出现多次而需要使用时, 应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文缩略语(此处不需写出英文全称)。正文中首次使用英文缩略语时, 也应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文全称及英文缩略语。此规则对已公知、公用的缩略语除外。	7. 照片、图片(黑白原始照片必须清晰, 大小 5 cm × 7 cm), 须在文章内标明其位置, 并附标题, 显微镜下照片应标明放大倍数, 图背面标明作者姓名、文章编号、图序及照片方向(上、下)。
3. 单位介绍信原件, 注明稿件非一稿多投。采用网上投稿方式时, 请将介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。	8. 所有栏目参考文献须引用 10 条以上, 以近 5 年文献为主。引用期刊的格式为: 作者. 文题. 刊名, 年, 卷(期): 起止页码.; 引用书籍的格式为: 著者. 书名. 版次. 出版社: 出版地, 年份: 起止页码.; 每条参考文献应列出作者姓名, 如超过 3 名者, 则在 3 名作者后写等。中文格式: 解勤之, 陈方平, 蹇在伏, 等. 红细胞收缩: 血小板无力症的可能代偿机制[J]. 中国医学工程, 1998, 8(11): 3-5.。英文格式: SZEMAN B, NAGY G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. Orv Hetil, 2012, 153(9): 323-329.
4. 所有栏目投稿的中英文论文题目、作者姓名及作者单位需齐全(每位作者只标注一个主要单位, 其余的可以作者简介方式在首页左下角注明, 标注通信作者的必须留下通信作者本人的电话或电子邮箱, 以便核实)。	9. 综述第一作者须有副高以上职称证明(参考文献 35 条以上)。
5. 栏目对中英文摘要的要求: 基础研究·论著、临床研究·论著、新进展研究·论著需中英文摘要齐全, 并按目的、方法、结果、结论四要素书写, 200~500 个字。综述需中英文摘要齐全, 不需按四要素书写。临床报道和学术报告只需中文摘要, 病例报告无需中英文摘要。	10. 凡国家、省部级自然科学基金、博士基金、863 计划及国家重点实验室项目的论文, 请注明基金名称及编号并附相关项目批准文件或任务书复印件, 可优先发表。项目主要负责人为通信作者。采用网上投稿方式时, 请将相关证明材料的照片插入提交的论文 Word 文稿最后一页。