

·临床研究 Clinical research·

经皮穿刺活检诊断肝癌微血管侵犯的临床价值

梁弦弦, 刘丽, 马也, 许健

【摘要】 目的 探讨 CT 引导下经皮穿刺活检术诊断肝细胞癌(HCC)微血管侵犯(MVI)的临床价值。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2019 年 12 月徐州医科大学影像学院行 CT 引导下经皮肝穿刺活检患者的临床资料及病理样本。将纳入的 107 例 HCC 患者作为实验组,文献中行外科手术切除的 339 例 HCC 患者作为对照组,对筛选的 MVI 相关指标进行对比分析,检测两组的一致性;以对照组 MVI 阳性率作为参考标准,预测实验组 MVI 阳性率,并将实验组穿刺标本诊断的 MVI 阳性率与预测的 MVI 阳性率和文献报道的术后标本检测的 MVI 阳性率进行对比分析。**结果** 两组除肿瘤直径和肿瘤数目以外的 MVI 相关指标间差异无统计学意义(均 $P>0.05$),具有部分一致性;以对照组为参考标准,预测实验组 MVI 阳性率 $\geq 46.3\%$;实验组穿刺标本诊断的 MVI 阳性率为 5.6% (6/107),明显小于最低预测值(46.3%)及术后标本检测值(15.0%~57.1%)。**结论** CT 引导下经皮穿刺活检术诊断 HCC MVI 的阳性率较低,无法准确反映 HCC MVI 的真实状态,临床应用具有局限性。

【关键词】 穿刺活检;微血管侵犯;肝细胞癌;病理组织

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2022)-02-0185-04

The clinical value of CT-guided percutaneous biopsy in diagnosing microvascular invasion of hepatocellular carcinoma LIANG Xianxian, LIU Li, MA Ye, XU Jian. Medical Imaging College, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu Province 221004, China

Corresponding author: XU Jian, E-mail: 13851656307@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of CT-guided percutaneous biopsy in diagnosing microvascular invasion(MVI) of hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** The clinical data and pathological samples of HCC patients, who underwent CT-guided percutaneous liver biopsy at authors' hospital between January 2013 and December 2019, were retrospectively collected. A total of 107 enrolled HCC patients were used as the study group. Other 339 HCC patients collected from literature, who were treated with surgical resection, were used as the control group. The screened MVI-related indicators were used to test the consistency between the two groups. Taking the MVI positive rate of the control group as the reference standard, the MVI positive rate of the study group was predicted. In addition, the MVI positive rate obtained from puncture specimens in the study group was compared with predicted one as well as with that obtained from postoperative specimens in the literature. **Results** There were no statistically significant differences in MVI-related indicators, except for tumor diameter and number of tumor lesions, between the two groups($P>0.05$), and there was partial consistency. Taking the control group as the reference standard, the predicted MVI positive rate of the study group was $\geq 46.3\%$. The MVI positive rate obtained from puncture specimens in the study group was 5.6% (6/107), which was remarkably lower than the lowest predicted value (46.3%) and the value obtained from postoperative specimens(15.0-57.1%). **Conclusion** For diagnosing MVI of HCC, the positive rate of CT-guided percutaneous biopsy is too low to accurately reflect the true status of MVI. Therefore, in clinical practice its use is limited. (J Intervent Radiol, 2021, 31: 185-188)

【Key words】 puncture biopsy; microvascular invasion; hepatocellular carcinoma; pathological tissue

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.02.015

基金项目:国家自然科学基金(81471632)

作者单位:221004 江苏 徐州医科大学医学影像学院(梁弦弦、马也、许健);东部战区总医院介入治疗科(刘丽、许健)

通信作者:许健 E-mail: 13851656307@163.com

影响肝细胞癌(HCC)预后的因素复杂多样,但是近年来相关研究发现微血管侵犯(MVI)作为 HCC 发生肝内转移的直接证据,是患者预后重要的影响^[1-2]。因此,早期准确诊断 HCC MVI 具有重要意义。然而,HCC MVI 的诊断还是依靠术后标本的组织病理学检查,术前准确诊断仍是一个较大的挑战。目前 MVI 的早期诊断方法包括肿瘤特征、血清肿瘤标志物、影像学特征、基因标记以及多种方法结合的预测模型^[3],但是这些均为间接诊断方法,尚不能准确指导临床实践。为进一步寻求直接准确的早期诊断方法,本研究回顾性分析了 HCC 患者的经皮穿刺活检病理组织切片,探索 CT 引导下经皮穿刺活检术诊断 HCC MVI 的可行性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年 1 月至 2019 年 12 月行 CT 引导下肝占位经皮穿刺活检术 107 例患者的临床资料及病理样本,样本均来源于穿刺活检患者的石蜡包埋组织。纳入标准:①病理诊断为 HCC;②无影像学可见的门静脉癌栓;③既往无任何介入或外科手术手术治疗史;④术前血液学和影像学检查数据完整;⑤光学显微镜下组织病理学切片可见到正常组织与肿瘤组织交界。排除标准:①病理诊断为胆管细胞癌、继发性肝癌或其他疾病;②穿刺活检前已有远处转移;③存在影像学可见的门静脉癌栓;④术前血液学或影像学检查数据缺失;⑤组织病理学标本失色或不完整,难以进行组织形态学观察。共有 107 例患者符合研究标准,其中男 91 例,女 16 例,年龄为(60±12)岁。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料分析 本研究将纳入的病例与相关文献报道的病例进行回顾性对比分析,以徐州医科大学影像学院行经皮穿刺活检术的 107 例 HCC 患者作为实验组,以 Wang 等^[4]研究中的行外科手

术切除的 339 例 HCC 患者作为对照组。比较两组患者的与 MVI 相关的如下指标:肿瘤最大直径、肿瘤数目、甲胎蛋白(AFP)、中性粒细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、全身免疫炎症指数和血清碱性磷酸酶。判断对照组的 MVI 阳性率是否可以预测实验组的 MVI 阳性率,并且与实验组经皮穿刺活检术诊断的 MVI 阳性率进行比较,评价经皮穿刺活检术对于诊断 HCC MVI 的临床价值。

1.2.2 穿刺活检方法 根据术前 MRI 或者 CT 图像预设进针部位,采取相应体位并贴上定位标尺,随即行上腹部常规 CT 扫描,选择最佳穿刺路径,确保穿刺路径避开重要组织结构且经过一段正常肝组织,标出皮肤穿刺点。以体表穿刺点为中心,常规消毒、铺巾、利多卡因局部麻醉。沿设定的穿刺路径和角度导入活检针,多次扫描确定活检针抵达病灶边缘,常规取材 2~3 次(图 1)。

1.2.3 病理染色方法 穿刺取材样本组织均经 4% 甲醛溶液固定,常规石蜡包埋,4 μm 切片,HE 染色。免疫组织化学染色采用 EnVision 二步法。

1.2.4 病理分析 所有病例的病理诊断均按照 2019 年版《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》^[5],观察 HE 染色切片中 MVI,对于 HE 染色切片中 MVI 诊断存疑的患者于免疫组化染色(CD34)切片中进一步验证,最终确定 MVI 的诊断。

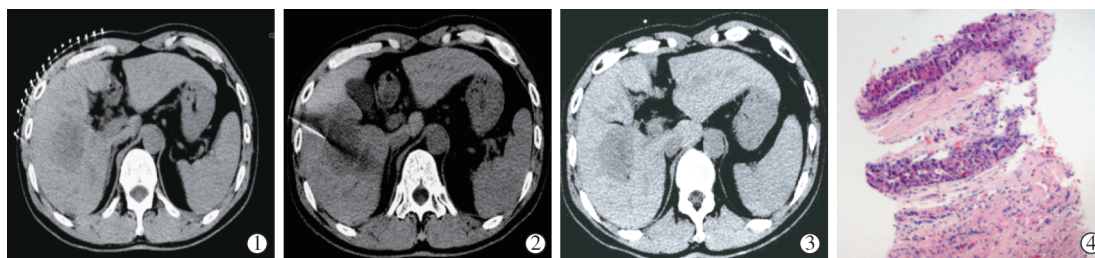
1.3 统计学分析

应用 SPSS22.0 和 MedCalc 统计软件进行统计分析。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数(百分比)表示,采用 χ^2 或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床结果

两组 HCC 患者除肿瘤直径和肿瘤数目外,其余 MVI 相关指标 AFP、中性粒细胞计数、NLR、



①穿刺前定位:CT平扫显示肝右叶低密度肿块;②穿刺中取材:CT平扫显示穿刺针芯位于病灶边缘;③穿刺后扫描:穿刺术后未见明显异常;④病理结果为肝细胞肝癌

图 1 CT 引导下经皮肝穿刺活检过程

PLR、全身免疫炎症指数及血清碱性磷酸酶差异均无统计学意义($P>0.05$),实验组和对照组临床指标具有部分一致性(表 1);对照组 MVI 阳性率为 46.3 (157/339),以对照组 MVI 阳性率为参考标准,预测实验组 MVI 阳性率 $\geq 46.3\%$;实验组穿刺标本诊断的 MVI 阳性率为 5.6%(6/107),明显小于最低预测值(46.3%)。

表 1 2 组患者的临床指标比较

参数	实验组 (n=107)	对照组 (n=339)	P 值
肿瘤最大直径/cm ^a	6.7 \pm 3.3	5.2 \pm 3.7	<0.01
肿瘤数量/n(%)			<0.01
单发	69(64.5)	285(84.1)	
多发	38(35.5)	54(15.9)	
AFP/n(%)			0.059
≤ 20 ng/mL	56(52.3)	142(41.9)	
20~400 ng/mL	27(25.2)	81(23.9)	
≥ 400 ng/mL	24(22.4)	116(34.2)	
中性粒细胞计数/n(%)			0.648
$\leq 3 \times 10^9/L$	50(46.7)	167(49.3)	
$> 3 \times 10^9/L$	57(53.3)	172(50.7)	
NLR/n(%)			0.280
≤ 2	41(38.3)	150(44.2)	
> 2	66(61.7)	189(55.8)	
PLR/n(%)			0.363
≤ 100	47(43.9)	166(49.0)	
> 100	60(56.1)	173(51.0)	
全身免疫炎症指数/n(%)			0.345
$\leq 300 \times 10^9/L$	49(45.8)	173(51.0)	
$> 300 \times 10^9/L$	58(54.2)	166(49.0)	
血清碱性磷酸酶/n(%)			0.060
≤ 120 U/L	77(72.0)	210(61.9)	
> 120 U/L	30(28.0)	129(38.1)	

全身免疫炎症指数=血小板计数 \times 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数;
对照组数据来源于参考文献[6]

2.2 病理结果

实验组 6 例患者的组织切片中观察到 MVI (图 2), 实验组经皮穿刺活检术诊断的 MVI 阳性率为 5.6%(6/107)。所有患者均未见针道转移。

实验组 107 例 HCC 患者中有 5 例在 1 个月内进行了外科肝部分切除术。将 5 例患者的穿刺标本和外科手术标本的病理组织切片进行对比分

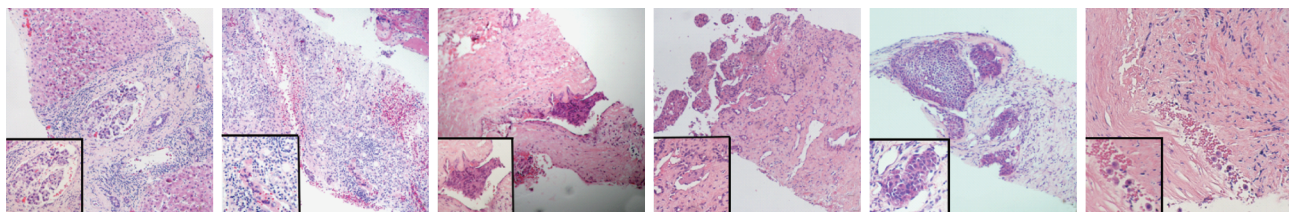
析,发现穿刺标本和术后标本的平均组织面积分别为 0.14 cm² 和 2.62 cm²。另外,5 例患者术后标本切片中确诊 2 例 MVI,而穿刺标本切片中未见 MVI (图 3)。

3 讨论

MVI 又称微血管癌栓,是指在显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内见到的癌细胞集团,以癌旁门静脉分支为主(含包膜内血管)[6]。Bruix 等[7]研究表明,MVI 是肿瘤具有侵袭性生物学行为的表现,是 HCC 术后复发的关键因素之一,目前 HCC MVI 只能通过外科手术标本的组织病理学诊断,如何早期准确诊断 MVI,改善患者预后非常重要。

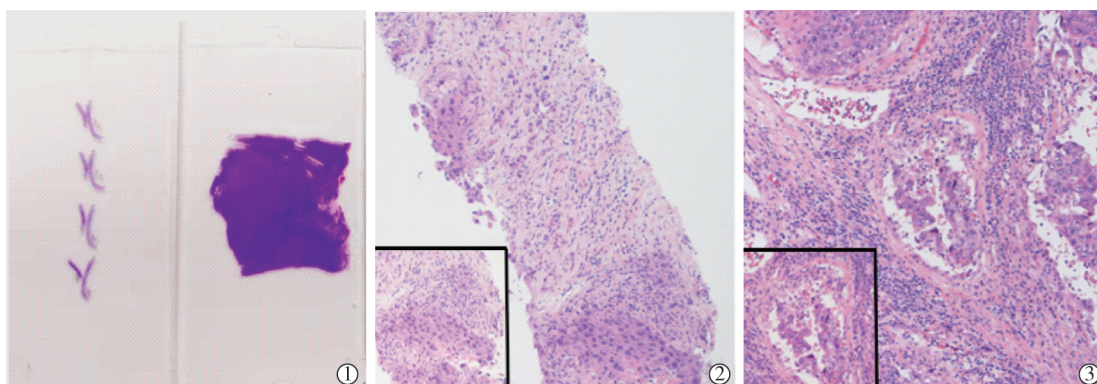
本研究通过对比分析实验组和对照组的 MVI 相关临床指标,发现除肿瘤直径和肿瘤数目外,两组间 AFP、中性粒细胞计数、NLR、PLR、全身免疫炎症指数及血清碱性磷酸酶差异均无统计学意义,实验组和对照组的临床指标部分一致。据此判断可以采用对照组的 MVI 阳性率来预测实验组的 MVI 阳性率。既往研究表明随着肿瘤直径增大,HCC MVI 发生率逐渐增加[4]。本研究中实验组的肿瘤最大直径为明显大于对照组,提示实验组 MVI 发生率大于对照组。Yu 等[8]对 157 例 HCC 患者进行回归分析,发现肿瘤数目是 MVI 的独立危险因素,多发肿瘤发生 MVI 的风险是单发肿瘤的 2.738 倍。而本研究中实验组 HCC 患者中肿瘤数目多发者明显多于对照组,差异有统计学意义,提示实验组 HCC MVI 的发生率更高。综上分析,预测得出实验组 MVI 发生率不低于对照组,即实验组 MVI 阳性率 $\geq 46.3\%$ 。

本研究实验组 HCC 患者的组织切片检出 6 例 (5.6%)MVI,明显低于实验组 MVI 阳性率的最小预测值(46.3%)。并且,经皮穿刺活检术诊断的 MVI 阳性率也明显低于文献报道的术后标本检测的 MVI 阳性率(15.0%~57.1%)[2,5,9]。此外,实验组中 5 例患者同时进行了外科肝部分切除术,外科术后组织切片中确诊 2 例 MVI,但是穿刺组织切片中未见到



6 例 HCC 患者穿刺活检组织的 HE 染色切片,微血管侵犯(MVI)阳性;黑色框:显微镜下脉管内癌栓

图 2 6 例 MVI 阳性患者的穿刺活检组织 HE 染色



①穿刺组织病理切片和术后大体组织病理切片;②:穿刺活检组织的 HE 染色切片,光镜下未见到 MVI;③外科肝部分切除术后大体组织的 HE 染色切片,光镜下于脉管内见到 MVI。

图3 穿刺活检组织和术后大体组织 HE 染色

MVI,说明经皮穿刺活检术难以发现 MVI。分析原因可能在于以下几个方面:①取材方法不同,术后大体标本取材采用标准“7 点”基线取材方案,均衡优化取材部位^[9]。本研究中经皮穿刺活检术仅“1 点”取材,容易出现样本偏差,使得诊断 MVI 敏感性降低。②取材方向受限,既往文献报道 MVI 不仅发生于门静脉及肝静脉小分支,也可见于肝动脉、淋巴管、胆管等脉管分支内^[3,9]。本实验组在穿刺过程中避开了血管和胆管等脉管系统,使进针取材方向受到限制,导致 MVI 阳性检出率低。③取材位置受限,为提高经皮穿刺活检诊断准确率,本研究在操作过程中尽量避免穿刺出血坏死区,而 Wang 等^[10]研究发现 MVI 阳性区域癌性小栓子堵塞小血管,容易出现出血坏死。这种取材位置的限制可能导致 HCC MVI 诊断结果的偏差。④样本组织量不同,本研究中经皮穿刺活检采用 18 G 细针穿刺,常规取材 2~3 条,HE 染色切片中穿刺组织面积为 0.14 cm² 明显小于术后大体组织面积 2.62 cm², 难以准确诊断 HCC 患者 MVI 的真实状态。⑤肝癌异质性较高, Gao 等^[11]研究对 10 例 HCC 患者的 55 个不同空间区域进行组织分析,发现同一患者肿瘤内部的不同空间位置上 HCC 分化不同,具有高度异质性,并且异质性随着肿瘤直径的增大而增加。本文 HCC 患者的平均肿瘤直径为 (6.7±3.3) cm,提示肿瘤内部异质性较高,单个穿刺点的检测结果难以反映肿瘤内部的完整信息,这可能是本研究 MVI 阳性检出率较低原因之一。

总而言之,CT 引导下经皮穿刺活检术诊断 HCC MVI 的敏感性较低,难以准确反映 HCC MVI 的真实状态,临床应用具有局限性。随着精准医疗的推广和大数据时代的到来,评估肿瘤内部微环境及微循

环和灌注变化的功能 MRI 技术、PET-CT 技术和三维可视化技术或可为早期诊断 MVI 提供新的方案。

[参考文献]

- [1] Lee S, Kim SH, Lee JE, et al. Preoperative gadoteric acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2017, 67: 526-534.
- [2] 丛文铭,吴孟超. 努力提高我国肝癌微血管侵犯的精细化诊断和个体化治疗水平[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25:721-724.
- [3] 张小晶,王琳. 微血管侵犯在肝癌综合诊断与治疗中的临床意义[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18:336-341.
- [4] Wang L, Jin YX, Ji YZ, et al. Development and validation of a prediction model for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26: 1647-1659.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19:1-20.
- [6] Rodriguez-Peralvarez M, Luong TV, Andreana L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20: 325-339.
- [7] Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives[J]. Gut, 2014, 63: 844-855.
- [8] Yu Y, Song J, Zhang R, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and tumor-related factors to predict microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8: 79722-79730.
- [9] 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]. 解放军医学杂志, 2015, 40:865-872.
- [10] Wang WT, Yang L, Yang ZX, et al. Assessment of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion kurtosis imaging[J]. Radiology, 2018, 286: 571-580.
- [11] Gao Q, Wang ZC, Duan M, et al. Cell culture system for analysis of genetic heterogeneity within hepatocellular carcinomas and response to pharmacologic agents[J]. Gastroenterology, 2017, 152: 232.e4-242.e4.

(收稿日期:2021-01-26)

(本文编辑:俞瑞纲)