



江艺

, 1985年7月毕业于蚌埠医学院医学系, 现就职于福建省福州市福州总医院肝胆外科。教授, 主任医师, 专业技术三级, 博士生及博士后导师, 国家临床重点专科肝移植中心主任, 全国肝胆病防治技术示范基地主任。国家科技进步奖评审委员会专家, 中国研究型医院消化外科专业委员会副主任委员, 中国医院协会器官获取与分配管理工作委员会委员, 中国抗癌协会胆道肿瘤专业委员会第三届委员会常委, 中国研究型医院学会移植医学、肝胆胰外科专业委员会常委, 中国研究型医院普通外科、加速康复外科医学专业委员会委员, 福建省医学会移植外科学组主任委员, 福建省外科学会肝胆外科学组副主任委员, 福建省医学会外科学会副主任委员, 福建省医学会器官移植学分会常务委员, 福建省医学会肝病学会分会委员。

[文章编号] 1000-2200(2018)10-1364-05

· 临床医学 ·

微血管侵犯对肝细胞癌肝移植术后预后的影响

刘建勇, 杨芳, 蔡秋程, 翁亮, 黄兴华, 江艺

[摘要] **目的:**探讨微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)对肝细胞癌(HCC)肝移植术后预后的影响。**方法:**回顾性分析HCC行原位肝移植手术病人183例的临床和随访资料,其中符合米兰标准76例,USCF标准84例,上海标准102例,杭州标准126例。用Kaplan-Meier法计算4组1年、3年、5年累积生存率,并用Log-Rank检验比较各组生存曲线的差异。将每组分为MVI和无MVI亚组,比较肿瘤复发率、5年无瘤生存率及1年、3年、5年生存率。**结果:**4组病人的生存时间差异均无统计学意义($P > 0.05$);随着HCC肝移植标准扩大,MVI率逐渐升高($P < 0.05$),3年、5年生存率和5年无瘤生存率均逐渐降低($P < 0.05$)。符合上海标准病人中,无MVI亚组肿瘤复发率低于MVI亚组($P < 0.05$),5年生存率和5年无瘤生存率均高于MVI亚组($P < 0.05$);符合杭州标准病人中,无MVI亚组肿瘤复发率低于MVI亚组($P < 0.05$),3年、5年生存率和5年无瘤生存率均高于MVI亚组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。**结论:**MVI可预测符合上海标准和杭州标准的HCC肝移植术后复发情况,对肝移植综合治疗具有指导意义。

[关键词] 肝肿瘤;微血管侵犯;肝移植;生存率

[中图分类号] R 735.7 [文献标志码] A DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.10.022

Effect of the microvascular invasion on the prognosis of hepatocellular carcinoma after liver transplantation

LIU Jian-yong, YANG Fang, CAI Qui-cheng, WENG Liang, HUA Xing-hua, JIANG Yi
(Department of Hepatobiliary Surgery, Fuzhou General Hospital, Fuzhou Fujian 350025, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of microvascular invasion (MVI) on the prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after liver transplantation. **Methods:** The clinical data of 183 HCC patients treated with orthotopic liver transplantation were retrospectively analyzed. Seventy-six cases according with the Milan standard, 84 cases according with USCF standard, 102 cases according with Shanghai standard and 126 cases according with Hangzhou standard were identified. The 1-year, 3-year and 5-year cumulative survival rates in four groups were calculated using Kaplan-Meier method, and the differences of survival curves among the four groups were compared using Log-Rank test. Each group was subdivided into the MVI group and non-MVI group, and the recurrence rate of tumor, 5-year disease-free survival rate, and 1-year, 3-year, 5-year survival rates were compared between two groups. **Results:** There was no statistical significance in survival time among four groups ($P > 0.05$). With the expansion of liver transplantation standard, the MVI rate gradually

[收稿日期] 2018-06-20

[基金项目] 福建省自然科学基金面上项目(2016J01585)

[作者单位] 南京军区福州总医院 肝胆外科, 福建 福州 350025

[作者简介] 刘建勇(1985-),男,住院医师。

[通信作者] 江艺,博士研究生及博士后导师,主任医师,教授。E-mail:jiangyi8183@163.com

increased, the 3-year, 5-year survival rates and 5-year disease-free survival rate gradually decreased ($P < 0.05$). Among the patients according with Shanghai standard, the tumor recurrence rate in non-MVI group was lower than that in MVI group ($P < 0.05$), and the 5-year survival rate and 5-year disease-free survival rate in non-MVI group were higher than that in non-MVI group ($P < 0.05$). Among the patients according with Hangzhou standard, the tumor recurrence rate in non-MVI group was lower than that in MVI group ($P < 0.05$), and the 5-year survival rate and 5-year disease-free survival rate in MVI group were higher than that in MVI group ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). **Conclusions:** Microvascular invasion can predict the recurrence of HCC after liver transplantation, which has guiding significance in comprehensive treatment of liver transplantation.

[**Key words**] liver neoplasms; microvascular invasion; liver transplantation; survival rate

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 最主要的治疗手段是外科手术肝切除和肝移植,然而,肿瘤的高复发率严重影响了 HCC 病人的预后及远期疗效^[1]。近年,肝癌微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 被认为是肿瘤生物学行为中高侵袭性的标志,是术后复发的最重要因素之一。MVI 的存在提示病人预后较差^[2],具有指导肝移植和肝切除的外科手术策略及制定治疗方案的重要临床价值。本文通过回顾性分析 HCC 病人肝移植术后病理 MVI 发生情况,探讨 MVI 对肝移植预后的影响。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2003 年 1 月至 2012 年 12 月南京军区福州总医院行原位肝移植手术的 HCC 病人 183 例的临床和随访资料,其中符合米兰标准 76 例 (米兰组),USCF 标准 84 例 (USCF 组),上海标准 102 例 (上海组),杭州标准 126 例 (杭州组)。排除 < 18 岁病人、再次肝移植手术、血型不合及术前无 MELD 评分结果者;排除术后 3 个月内因感染、器官功能衰竭等非肿瘤因素死亡及失访病人。

1.2 方法 用 Kaplan-Meier 法计算 4 组病人的 1 年、3 年、5 年累积生存率,并用 Log-Rank 检验比较各组生存曲线的差异。将各组按照有无 MVI 分为 MVI 亚组和无 MVI 亚组,比较肿瘤复发率、5 年无瘤生存率及 1 年、3 年、5 年生存率。其中,MVI 定义为在显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内见到癌细胞巢团,少数无内皮细胞衬覆的,自由漂浮在血管内的小簇肿瘤细胞团需除外。MVI 多见于癌旁肝组织内的门静脉小分支,此外肝静脉、肝动脉、胆管及淋巴管中也可见 MVI^[3]。

1.3 术后药物治疗 术前有乙肝者,术中均予以乙肝免疫球蛋白 4 000 u 静脉滴注,术后前 3 天均予 2 000 u 静脉滴注,并予恩替卡韦 0.5 mg/d 抗乙肝病毒。抗排斥治疗方面,所有受者均在门静脉开放前予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg 诱导免疫,术

后第 1 天开始,予他克莫司及吗替麦考酚酯抗排斥,他克莫司起始剂量为每次 2 mg,每天 2 次,吗替麦考酚酯起始剂量为每次 0.5 g,每天 2 次,术后定期复查外周血他克莫司血药浓度,3~6 个月内维持他克莫司目标浓度 5~10 ng/mL,6 个月以上根据肝功调整为 3~5 ng/mL。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验、Kaplan-Meier 分析和 Log-Rank 检验。

2 结果

2.1 4 组生存情况比较 183 例 HCC 肝移植病人中,MVI 117 例,无 MVI 66 例,MVI 率为 63.93%。无 MVI 者肿瘤复发率为 27.76% (17/66),低于 MVI 的 41.44% (52/117) ($\chi^2 = 6.24, P < 0.05$)。

χ^2 趋势性检验显示,随着 HCC 肝移植标准扩大,MVI 率逐渐升高 ($P < 0.05$),3 年、5 年生存率和 5 年无瘤生存率均逐渐降低 ($P < 0.05$),肿瘤复发率趋势性无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1、2)。4 组术后存活时间差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 2.55, P > 0.05$) (见图 1)。

表 1 4 组病人生存情况比较 [n; 百分率 (%)]

分组	n	MVI 率	复发率	5 年无瘤生存率
米兰组	76	30 (39.47)	16 (21.05)	57 (75.0)
USCF 组	84	37 (44.05)	19 (22.62)	59 (70.23)
上海组	102	51 (50.0)	26 (24.76)	66 (64.71)
杭州组	126	71 (56.35)	37 (29.37)	76 (60.32)
χ^2	—	6.29	2.02	5.28
P	—	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 各组有无 MVI 病人生存情况比较 米兰组 and USCF 组病人中,有无 MVI 亚组的各项生存质量指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 3、4)。上海组病人中,无 MVI 亚组肿瘤复发率低于 MVI 亚组 ($P < 0.05$),5 年生存率和 5 年无瘤生存率均高于 MVI 亚组 ($P < 0.05$),而 1 年和 3 年生存率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 5)。杭州组病人

表2 4组病人术后不同时间的生存率比较[n;百分率(%)]

分组	n	生存		
		1年	3年	5年
米兰组	76	70(93.42)	62(82.89)	58(76.32)
USCF组	84	78(92.86)	69(82.14)	63(75.00)
上海组	102	94(92.16)	77(75.49)	71(69.61)
杭州组	126	113(89.68)	90(71.43)	82(65.08)
χ^2	—	0.50	3.98	3.72
P	—	>0.05	<0.05	<0.05

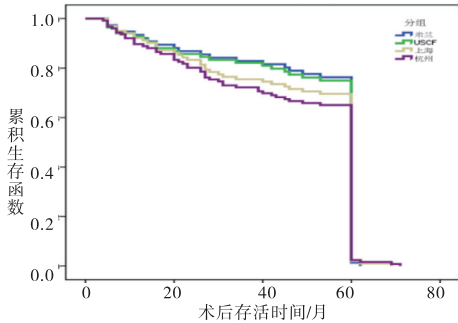


图1 4组生存曲线比较

表3 米兰组有无MVI病人生存情况比较[n;百分率(%)]

分组	n	复发	生存			5年无瘤生存
			1年	3年	5年	
MVI	30	9(30.00)	29(96.67)	24(80.00)	21(70.00)	21(70.00)
无MVI	46	7(15.22)	42(91.30)	39(84.78)	37(80.43)	35(76.09)
合计	76	16(21.05)	71(93.42)	63(82.89)	58(76.32)	56(73.68)
χ^2	—	2.39	0.85	0.67	1.09	1.43
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表4 USCF组有无MVI病人生存情况比较[n;百分率(%)]

分组	n	复发	生存			5年无瘤生存
			1年	3年	5年	
MVI	37	12(32.43)	35(94.59)	29(78.38)	25(67.57)	25(62.16)
无MVI	47	7(14.89)	43(91.49)	40(85.11)	38(80.85)	36(76.60)
合计	84	19(22.62)	78(92.86)	69(82.14)	63(75.00)	61(72.62)
χ^2	—	3.64	0.02	0.64	1.95	3.20
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表5 上海组有无MVI病人生存情况比较[n;百分率(%)]

分组	n	复发	生存			5年无瘤生存
			1年	3年	5年	
MVI	51	18(35.29)	47(92.1)	34(66.67)	30(58.52)	27(52.94)
无MVI	51	8(15.69)	47(92.1)	43(84.31)	41(80.39)	39(76.47)
合计	102	26(25.49)	94(92.16)	77(75.49)	71(69.61)	66(64.71)
χ^2	—	5.16	0.00	4.29	5.61	6.18
P	—	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

中,无MVI亚组肿瘤复发率低于MVI亚组($P < 0.05$),3年、5年生存率和5年无瘤生存率均高于MVI亚组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表6)。

表6 杭州组有无MVI病人生存情况比较[n;百分率(%)]

分组	n	复发	生存			5年无瘤生存
			1年	3年	5年	
MVI	71	27(38.03)	62(87.32)	46(64.79)	39(54.93)	36(50.70)
无MVI	55	10(18.18)	51(92.73)	45(81.82)	43(78.18)	40(72.73)
合计	126	37(29.37)	113(89.68)	91(72.22)	82(65.08)	76(60.32)
χ^2	—	5.89	0.98	4.29	4.48	7.37
P	—	<0.05	>0.05	<0.05	<0.01	<0.01

3 讨论

我国为乙肝大国,大多数HCC病人合并有不同程度乙肝肝硬化,肝移植作为治疗HCC的一种手段,被认为能在切除肿瘤同时清除肝硬化这一癌前危险因素,被认为是合并肝硬化的HCC病人最理想的根治方法^[4],同时与肝切除术比较,生存率高、复发率低。米兰标准是世界公认且应用最广泛的HCC肝移植筛选标准,但对于肝癌大国的我们来说,筛选较为严格,使有可能使能从肝移植术中获益的病人错失良机。因此,我国学者也提出了符合我国肝癌肝移植的扩大标准,如上海标准、杭州标准等。樊嘉等^[5]研究显示,依据上海标准,病人术后5年存活率与依据米兰标准差异无统计学意义。基于米兰标准,上海标准拓展受者肝移植比例51%,杭州标准则达52.1%,且不明显降低肝移植长期存活率及复发率。本研究结果显示,上海标准和杭州标准显著扩大了HCC病人肝移植标准,尽管肿瘤复发率有所升高,但与米兰标准比较差异无统计学意义,5年无瘤生存率也无明显差异。

HCC肝移植扩大标准虽然使很多病人受益,肿瘤复发仍是困扰HCC肝移植预后的重要影响因素。近年有大量研究报道,MVI代表了肿瘤的恶性生物学行为,与肿瘤侵犯、转移、复发密切相关,是HCC复发的重要危险因素^[6-8],同时也是HCC肝移植复发的重要因素^[9-11]。本研究结果显示,183例HCC肝移植病人中,MVI 117例,发生率高达63.93%;且MVI肿瘤复发率高于无MVI者。依据米兰标准及USCF标准情况下,MVI亚组肿瘤复发率高于无MVI亚组,远期生存率低于无MVI组。随着HCC肝移植标准扩大,依据上海标准及杭州标准病人中,MVI亚组肿瘤复发率均高于无MVI亚组,5年生存

率及无瘤生存率也均低于无 MVI 亚组。提示 MVI 是影响 HCC 病人肝移植术后预后的重要因素。我国学者朱阳波等^[12]研究发现,无 MVI 病人肝移植术后生存率明显优于 MVI 者,MVI 病人肝移植术后肿瘤复发率亦明显高于无 MVI 者,提示在选择移植受体时应该把受者是否发生 MVI 考虑在内。有研究^[13]认为,MVI 病人常规切除术后预后较差可能是由于肿瘤细胞穿过血管时会获得内皮包膜,此包膜可阻止凝血级联系统激活并防止免疫系统对肝癌细胞进行攻击,使 HCC 细胞更易通过门静脉或肝动脉分支,导致肝内复发或远处转移,使病情进展相对较快。亦有研究^[14]显示,发生 MVI 的 HCC 病人中,肿瘤细胞更易侵犯血管并脱落进入血液循环,形成外周血循环肿瘤细胞,是 HCC 复发及术后远处转移的重要原因,也是肝移植病人病肝全部切除术后复发及转移的影响因素。

HCC 中 MVI 的重要性逐渐被人们所认识,但目前它的诊断仍以术后病理检查为主,无法为术前的应用提供依据。虽然目前有大量术前 MVI 的预测分析,但主要依靠影像学检查、肿瘤特点及肿瘤标志物、基因靶点或临床模型,并不能准确判断病人 MVI 的发生情况^[9,15-18]。其中,LEI 等^[19]通过分析依据米兰标准行肝切除术的 1 004 例乙肝相关原发性 HCC 病人的术前指标,建立 Nomogram 模型,预测术后 MVI 具有较好的结果,但仍需进一步深入研究。

综上所述,肝移植成本较高,代价较大,有效的 MVI 预测对病人选择是否行肝移植及术后治疗指导有重要参考意义。但目前只能通过术后病理结果对 MVI 进行分析,后续我们仍需对术前 MVI 的诊断方法进行深入探究,对文献报道有效的术前 MVI 预测模型进行验证,尽快形成一套术前评估体系,为 HCC 肝移植更好的预后指导提供依据。

[参 考 文 献]

[1] BRUIX J, GORES CJ, MAZZAFERRO V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives [J]. *Gut*, 2014, 63 (5): 844.

[2] 段小飞, 张水军. 肝细胞癌微血管侵犯诊治 [J/CD]. *中华肝脏外科学术学电子杂志*, 2017, 6 (2): 150.

[3] 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]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23 (5): 321.

[4] POPWACUI, IONESCU, CIUREAS, *et al.* Current treatment of hepatocellular carcinoma. Analysis of a series of 123 case over a 5-year period [J]. *Chiruhia (Bucur)*, 2005, 100 (4): 321.

[5] 樊嘉, 周俭, 徐洪. “上海标准”在肝癌肝移植适应症中应用

13 年的回顾分析 [J]. *中华器官移植杂志*, 2013, 34 (9): 521.

[6] BERTUZZO VR, CESCONE M, RAVAIOLI M, *et al.* Analysis of factors affecting recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation with a special focus on inflammation markers [J]. *Transplantation*, 2011, 91 (11): 1279.

[7] NEUMANN U. Outcome after partial hepatectomy for hepatocellular cancer within the Milan criteria (Br J Surg 2011; 98: 1292-1300) [J]. *Br J Surg*, 2011, 98 (9): 1300.

[8] HUANG ZY, LIANG BY, XIONG M, *et al.* Long-term outcomes of repeat hepatic resection in patients with recurrent hepatocellular carcinoma and analysis of recurrent types and their prognosis: a single-center experience in China [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19 (8): 2515.

[9] RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M, LUONG TV, ANDREANA L, *et al.* A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic and prognostic variability [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20 (1): 325.

[10] LIU HY, QIAN HH, ZHANG XF, *et al.* Improved method increases sensitivity for circulating hepatocellular carcinoma cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (10): 2918.

[11] IGUCHI T, SHIRABE K, AISHIMA S, *et al.* New pathologic stratification of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: predicting prognosis after living-donor liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2015, 99 (6): 1236.

[12] 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 (6): 658.

[13] WHITTAKER S, MARAIS R, ZHU AX. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2010, 29 (36): 4989.

[14] 汪宇, 李锡锋, 张小峰, 等. 术前外周血循环肿瘤细胞检测对原发性肝细胞肝癌微血管侵犯的预测价值 [J]. *山东医药*, 2017, 57 (18): 33.

[15] MC HUGH PP, GILBERT J, VERA S, *et al.* Alphafetoprotein and tumour size are associated with microvascular invasion in explanted livers of patients undergoing transplantation with hepatocellular carcinoma [J]. *HPB*, 2010, 12 (1): 56.

[16] KAIBORI M, ISHIZAKI M, MATSUI K, *et al.* Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102 (5): 462.

[17] 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.

[18] WITJES CD, WILLEMSSEN FE, VERHEIJ J, *et al.* Histological differentiation grade and microvascular invasion of hepatocellular carcinoma predicted by dynamic contrast-enhanced MRI [J]. *JMRI*, 2012, 36 (3): 641.

[19] LEI Z, LI J, WU D, *et al.* Nomogram for preoperative estimation of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma within the Milan criteria [J]. *JAMA Surg*, 2016, 151 (4): 356.