

论 著

磁共振成像多序列对肝内肿块型胆管细胞癌微血管侵犯的预测价值研究*

陈志林¹ 徐秋贞^{1,*} 王孝磊¹张明府² 周成友³

1.东南大学附属中大医院江北院区放射科

2.东南大学附属中大医院江北院区普外科

3.东南大学附属中大医院江北院区病理科

(江苏 南京 210044)

【摘要】目的 探讨磁共振成像(MRI)多序列对肿块型肝内胆管细胞癌(IMCC)微血管侵犯(MVI)的预测价值。**方法** 回顾性分析2017年1月至2023年1月本院收治的80例IMCC患者的临床资料,术前均行MRI多序列扫描。根据病理结果分为MVI组(24例)和非MVI组(56例),比较两组患者MRI多序列影像特征及相关参数的差异。采用Logistic回归模型确定MVI的影响因素,再通过受试者工作特征曲线(ROC)评估影响因素对MVI的诊断效能。**结果** 本研究IMCC患者中MVI发生率为30.00%。MVI组肿瘤直径、表观扩散系数(ADC)显著高于非MVI组($P<0.05$);两组患者之间在肿瘤形态、 T_1 加权图像(T_1WI)和 T_2 加权图像(T_2WI)信号、有无坏死、强化模式、扩散加权成像(DWI)信号、有无靶征、包膜挛缩以及胆管扩张方面无差异($P>0.05$)。采用多因素Logistic回归分析发现ADC值是IMCC患者发生MVI的独立危险因素($P<0.05$)。通过绘制ROC曲线分析发现,ADC值预测IMCC患者发生MVI的曲线下面积(AUC)为0.903,敏感度为92.36%,特异度为88.79%,95%CI: 85.66%-98.87%;最佳截断阈值为 $1.45 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。**结论** MRI多序列对IMCC患者MVI状态的预测具有良好的诊断效能,其中ADC值可以作为预测MVI发生的独立危险因素,有助于为IMCC患者的精准医疗提供更有价值的术前信息。

【关键词】 磁共振成像; 肝内肿块型胆管细胞癌; 微血管侵犯; 预测价值

【中图分类号】 R445.2; R735.8

【文献标识码】 A

【基金项目】 江苏省卫生健康委医学科科研项目(MSXM2021154)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.07.039

Predictive Value of Magnetic Resonance Imaging Multiple Sequences for Microvascular Invasion in Intrahepatic Mass Cholangiocarcinoma*

CHEN Zhi-lin¹, XU Qiu-zhen^{1,*}, WANG Xiao-lei¹, ZHANG Ming-fu², ZHOU Cheng-you³.

1.Department of Radiology, Zhongda Hospital Southeast University(Jiangbei), Nanjing 210044, Jiangsu Province, China

2.Department of General Surgery, Zhongda Hospital Southeast University(Jiangbei), Nanjing 210044, Jiangsu Province, China

3.Department of Pathology, Zhongda Hospital Southeast University(Jiangbei), Nanjing 210044, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To Explore the predictive value of magnetic resonance imaging (MRI) multiple sequences for microvascular invasion (MVI) in mass type intrahepatic cholangiocarcinoma (IMCC). **Methods** Retrospective analysis of the clinical data of 80 IMCC patients admitted to our hospital from January 2017 to January 2023, all of whom underwent preoperative MRI multi sequence scans. According to pathological results, the patients were divided into MVI group (24 cases) and non MVI group (56 cases), and the differences in MRI multi sequence imaging features and related parameters between the two groups were compared. the influencing factors of MVI were determined by Logistic regression model, and the diagnostic efficacy of influencing factors on MVI was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The incidence of MVI in IMCC patients in this study was 30.00%. The tumor diameter and apparent diffusion coefficient (ADC) in the MVI group were significantly higher than those in the non MVI group ($P<0.05$); There was no difference between the two groups in tumor morphology, T_1 weighted imaging (T_1WI) and T_2 weighted imaging (T_2WI) signals, presence or absence of necrosis, enhancement mode, diffusion weighted imaging (DWI) signals, presence or absence of targets, capsule contracture, and bile duct dilation ($P>0.05$). Using multivariate logistic regression analysis, it was found that ADC value was an independent risk factor for MVI in IMCC patients ($P<0.05$). By analyzing the ROC curve, it was found that the Area under the curve (AUC) of predicting MVI in IMCC patients with ADC values was 0.903, with sensitivity of 92.36%, specificity of 88.79%, and 95% CI of 85.66%-98.87%;the optimal cutoff threshold is $1.45 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. **Conclusion** MRI multiple sequences have good diagnostic efficacy in predicting the MVI status of IMCC patients, with ADC values serving as independent risk factors for predicting the occurrence of MVI, which helps to provide more valuable preoperative information for precise medical treatment of IMCC patients.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Intrahepatic Mass-forming Cholangiocarcinoma; Microvascular Invasion; Predictive Value

肝内胆管癌(ICC)是发生于胆管系统的一种恶性肿瘤,多见于老年男性患者^[1],近年来发病率和死亡率有所上升^[2-3]。ICC在形态学特征方面主要分为肿块型、管内生长型和管周浸润型^[4],其中最常见类型是肝内肿块型胆管细胞癌(IMCC)^[5]。目前肝脏部分切除术后是ICC患者最佳的治疗方式,然而手术治疗的复发率高^[6]。已有文献报道微血管侵袭(MVI)是肿瘤早期复发最重要的危险因素之一^[7-8]。MVI的定义为是指在显微镜下观察到的,癌细胞集团存在于内皮细胞衬覆的血管腔内的情况,癌细胞对周围组织侵犯并进入脉管内,从而形成肝内或肝外转移^[9],然而MVI仅在显微镜下可见,无法为术前治疗方案提供指导^[10]。磁共振成像(MRI)具有软组织分辨率高、没有辐射以及多参数成像等主要优势,其敏感性和特异性较高,在ICC诊断、分期以及预后评估方面是临床首选的无创性检查方式^[11]。目前临床应用最多的MRI序列主要包括:常规平扫、动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)、扩散加权成像(DWI)等,将两种或两种以上MRI序列进行组合,在清晰显示肿瘤形态的同时,还可以反映肿瘤组织在微观结构中的变化,这些都将有利于肿瘤的定性诊断以及对肿瘤微观结构的评估,进一步反映肿瘤的恶性程度以及浸润范围等特征^[12]。本研究主要以MRI多序列对IMCC患者进行扫描,并探讨其在术前对IMCC的MVI状态的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月至2023年1月于本院就诊并治疗的80例IMCC患者的临床资料,术前均行MRI多序列扫描。

纳入标准:术前1周内于本院行腹部MRI多序列检查,包括常规平扫、DCE-MRI、DWI序列;所有患者初始治疗时均行根治性切除术,并经病理证实为IMCC且有MVI。排除标准:非根治性切除术;手术切除前针对IMCC行介入治疗、化疗、放疗;弥漫性肝癌或继发性肝癌;临床资料不完整。本研究为回顾性研究,经本医院医学伦理委员会审核并免除知情同意。

【第一作者】陈志林,男,主治医师,主要研究方向:影像诊断研究。E-mail: msendcx111@163.com

【通讯作者】徐秋贞,女,主任医师,主要研究方向:影像诊断研究。E-mail: 2754529@qq.com

1.2 仪器与方法 选择荷兰 Philips Ingenia II 3.0T 磁共振成像扫描仪以及配套腹部相控阵表面线圈。检查前嘱患者空腹8小时以上，并进行呼吸屏气训练(训练程度为尽量坚持20秒)，将体表的任何金属类物品去除。首先采用单次激发快速自旋回波T₂加权序列(T₂WI)进行扫描；再采用快速恢复快速自旋回波脂肪抑制T₂WI进行扫描；DWI序列包括呼吸触发自旋回波平面成像序列(SE-EPI)，计算表观扩散系数(ADC)，b值分别为0、50、800、1000s/mm²；最后采用肝脏快速容积成像技术进行T₁WI脂肪抑制序列、增强序列扫描。增强扫描时使用MRI专用双管高压注射器(美国Medrad公司)，由右肘正中静脉依次注入钆喷替酸葡甲胺(Gd-DTPA)(0.2mmol/kg，2-3mL/s)、0.9%氯化钠溶液(20mL，2-3mL/s)，分别采集动脉期、门脉期、延迟期图像。在扫描过程中，要求受试者在平稳的状态下屏气，以最小力度换气后继续屏气，直到扫描完成。

1.3 图像分析 由2名高资历放射科医师在不知道病理结果的情况下独立进行阅片并做出诊断，结果不一致时协商统一。观察内容主要包括：(1)肿瘤病灶的最大直径(延迟期测量)；(2)肿瘤病灶的形态(规则或不规则)；(3)肿瘤病灶的信号特点[分别在T₁加权图像(T₁WI)和T₂加权图像(T₂WI)中相较于病灶周围正常组织(高信号、等信号、低信号)；(4)肿瘤病灶的坏死情况(有或无)；(5)肿瘤病灶的动态增强模式(持续性：3期均强化，渐进性：增强从边缘开始逐渐至中心，且随着时间的延长而程度逐步增强，延迟性：随着时间的变化，强化程度减弱，且与周围正常组织相对，门脉期及延迟期呈高信号)；(6)肿瘤病灶的DWI信号(高、低、等信号及靶征，靶征定义：肿瘤病灶中心位置呈等或低信号，外周呈现高信号)；(7)测量肿瘤病灶的ADC值(在肿瘤病灶最大横截面进行勾画感兴趣区，勾画两次并取平均值为最终结果，勾画感兴趣区时注意避开大血管、坏死、伪影区域)；(8)病灶周围胆管扩张及肝脏包膜回缩情况；(9)腹腔积液存在情况。

1.4 病理特征分析 所有患者均行手术切除并对标本进行组织病理学诊断，意见不统一时协商一致并作出最终结果。MVI的定义参考《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)》^[13]中的标准进行判定。

1.5 统计学分析 选择美国IBM公司的SPSS 25.0软件，计量资料均以($\bar{x} \pm s$)表示，行t检验；计数资料以n(%)表示，采用卡方检验或确切概率法检验；采用Logistic回归模型确定MVI的影响因素，再通过受试者工作特征曲线(ROC)评估影响因素对MVI的诊断效能。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 MVI组与非MVI组患者一般临床特征比较 根据病理结果可分为MVI组(24例)和非MVI组(56例)，本研究IMCC患者中MVI发生率为30.00%；MVI组与非MVI组患者在性别、年龄、乙肝表面抗原、肝功能Child-Pugh分级、血清甲胎蛋白水平均无差异($P>0.05$)，如表1所示，说明两组患者MRI多序列影像特征及相关参数具有可比性。

表1 MVI组和非MVI组患者一般临床特征比较

临床资料		MVI阳性组(n=24)	MVI阴性组(n=56)	χ^2/t	P
性别(例)	男	14	30	0.154	0.695
	女	10	26		
年龄(岁)		58.96±13.75	59.14±13.82	0.416	0.541
乙肝表面抗原	阳性	18	35	1.174	0.279
	阴性	6	21		
肝功能Child-Pugh	A级	13	32	0.060	0.806
	B级+C级	11	24		
甲胎蛋白	≤400 ng/L	15	29	0.779	0.377
	>400 ng/L	9	27		

2.2 MVI组与非MVI组患者MRI多序列影像特征及相关参数比较 MVI组肿瘤直径、ADC值显著高于非MVI组($P<0.05$)；两组患者之间在肿瘤形态特征、T₁WI/T₂WI信号特点、有无坏死情况、强化模式、DWI信号特点、有无靶征、有无包膜挛缩、有无胆管扩张以及有无腹腔积液方面无差异($P>0.05$)。

2.3 IMCC患者肿瘤组织发生MVI状态的独立危险因素及其诊断效能分析 将发生MVI的状态作为因变量，将有差异的因素作为自变量，纳入Logistic回归分析，结果发现ADC值(OR=6.325；95%CI：2.175-9.368， $P<0.05$)是IMCC患者发生MVI的独立危险因素($P<0.05$)。通过绘制ROC曲线分析发现，ADC值预测IMCC患者发生MVI的曲线下面积(AUC)为0.903，敏感度为92.36%，特异度为88.79%，95%CI：85.66%-98.87%；最佳截断阈值为 $1.45 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。

表2 MVI组和非MVI组患者MRI多序列影像特征及相关参数比较

特征/参数	MVI组(n=24)	非MVI组(n=56)	χ^2/t	P
肿瘤直径(cm)	5.41±2.63	4.06±2.51	1.902	0.000
形态	规则	13	0.156	0.693
	不规则	11		
T ₁ WI	等信号或低信号	20	0.098	0.755
	高信号	4		
T ₂ WI	等信号或低信号	4	0.016	0.898
	高信号	20		
坏死	有	5	1.049	0.306
	无	19		
强化模式	持续性强化	3	1.346	0.510
	渐进性强化	17		
	延迟强化	4		
DWI信号	高信号	22	0.007	0.931
	等信号或低信号	2		
靶征	有	10	0.952	0.329
	无	14		
ADC值($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	1.73±0.41	1.31±0.39	3.956	0.000
包膜回缩	有	11	0.611	0.434
	无	13		
胆管扩张	有	5	1.372	0.241
	无	19		
腹腔积液	有	3	0.594	0.441
	无	21		

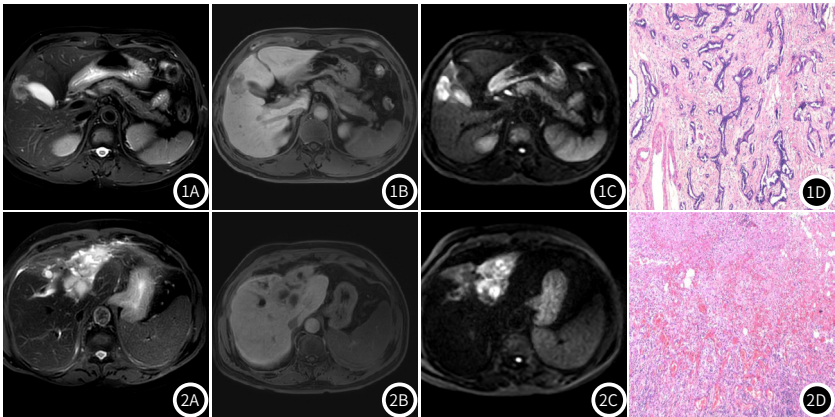
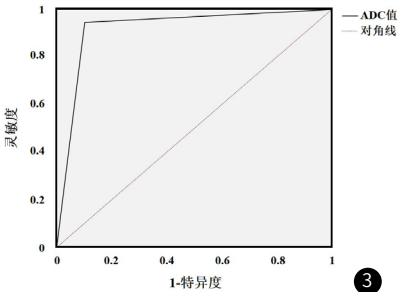


图1A-图1D 患者男，66岁，病理证实为IMCC，MVI(-)。1A为T₁WI抑脂，显示肝S5段单发肿块，呈高信号影；1B为T₂WI增强扫描显示不均匀延迟强化；1C为DWI，呈高信号；1D为HE染色(200×)显示肿瘤细胞及周围的脉管。

图2A-图2D 患者男，71岁，病理证实为IMCC，MVI(+)。2A为T₁WI抑脂，显示肝左内叶单发肿块，呈不均匀高信号；2B为T₂WI增强扫描显示病灶渐进性强化，周围胆管扩张；2C为DWI，呈高信号；2D为HE染色(40×)显示肿瘤细胞及周围小血管。

图3 ADC值预测IMCC患者肿瘤组织发生MVI状态的ROC曲线。



3 讨论

目前对于IMCC的首选治疗方式主要为手术切除^[14]，然而MVI是影响患者预后及其术后治疗方式选择的重要因素^[15]。因此，术前精准、无创地预测IMCC患者的MVI状态具有重要临床价值。MRI是临床常用的术前检查手段，随着MRI技术的不断进步与发展，单一序列的MRI扫描得到的影像学信息有限，而MRI多序列不仅可以准确的表现出肿瘤病灶的形态学特征以及强化模式，而且还能进行定量参数测量，对IMCC患者的临床诊疗方案选择提供了重要的术前影像学参考依据^[16]。本研究旨在运用MRI多序列扫描探讨其对IMCC患者MVI状态的预测价值。

本研究结果显示，IMCC患者中MVI发生率为30.00%，相较于与以往研究报道不同^[17-18]，分析其主要原因包括：(1)病灶切除边缘的病例被纳入了其他参考研究，这可能导致采样不完整导致MVI的检测下降；(2)部分患者因肿瘤难以切除而从外院转至我院，可能导致选择偏倚。因此，治疗前对MVI的准确预测非常重要，对于MVI发生可能性高的患者，建议采用相对较宽的切除范围来改善预后^[19]。本研究肿瘤病灶均为单一病灶，与既往研究^[20-21]发现IMCC合并多个肿瘤患者的血管侵袭率高于单一肿瘤患者有所不同。将肿瘤直径作为预测MVI的独立预测因素一直存在争议^[22-24]，本研究结果显示MVI组患者直径显著高于非MVI组($P<0.05$)，然而在多变量分析中，它失去了预测潜力，进一步说明肿瘤直径可能不足以代表MVI的发生情况。虽然MVI组与非MVI组患者之间在肿瘤形态特征、 T_1WI/T_2WI 信号特点、有无坏死、强化模式、DWI信号特点、有无靶征、有无包膜挛缩、有无胆管扩张以及有无腹腔积液方面差异无统计学意义($P>0.05$)，但是MVI组患者中肿瘤病灶大部分表现为 T_1WI 等低信号/ T_2WI 高信号，动态增强以渐进性强化为主要模式，与既往研究较一致^[25]。DWI主要通过测量组织内水分子的扩散特性从而实现疾病的诊断和鉴别，而ADC值则是评价组织结构中水分子扩散能力的重要指标。MVI组中IMCC患者的DWI征象主要为高信号及靶征，通过测量ADC值发现MVI组显著高于非MVI组($P<0.05$)，显著高于既往研究结果^[26]，分析其主要原因可能为：(1)MRI技术差异，Yamada等^[26]研究者采用的是1.5 T磁共振扫描仪，而本研究采用3.0 T磁共振扫描仪；(2)肿瘤病灶的中央纤维缺血坏死；(3)样本量较少，可能存在偏倚。本研究将有差异影像特征及定量参数采用Logistic回归分析，结果显示ADC值为IMCC患者肿瘤组织发生MVI状态的独立预测因素；进一步绘制ROC曲线分析发现，ADC值预测IMCC患者发生MVI的AUC为0.903，敏感度为92.36%，特异度为88.79%，95%CI: 85.66%-98.87%；最佳截断阈值为 $1.45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ，说明IMCC患者肿瘤组织ADC值越高，其MVI发生的可能性越高。

综上所述，MRI多序列对IMCC患者MVI状态的预测具有良好的诊断效能，其中ADC值可以作为预测MVI发生的独立危险因素，有助于为IMCC患者的精准医疗提供更有价值的术前信息。

参考文献

- [1]Minicozzi P,Cassetti T,Vener C,et al.Analysis of incidence,mortality and survival for pancreatic and biliary tract cancers across Europe,with assessment of influence of revised European age standardisation on estimates[J].Cancer Epidemiol,2018,55: 52-60.
- [2]王晓雨.肝切除术治疗肝内胆管细胞癌的疗效及影响因素分析[J].罕少疾病杂志,2019,26(1): 66-68.
- [3]Banales JM,Marin JGG,Lamarca A,et al.Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management[J].Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2020,17(9): 557-588.
- [4]Chiu SM,Khoo HW,Low JK,et al.Imaging mimickers of cholangiocarcinoma: a pictorial review[J].Abdom Radiol (NY),2022,47(3): 981-997.
- [5]吴斐斐,张学琴,张涛,等.Gd-EOB-DTPA增强MRI对无周围胆管扩张的肿块型肝内胆管癌中的诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(1): 120-122.

- [6]Moris D,Palta M,Kim C,et al.Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma:an overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians[J].CA Cancer J Clin,2023,73(2):198-222.
- [7]苏展,杨为中,李金辉,等.微血管侵犯阳性肝癌病人肝切除肿瘤复发的危险因素分析[J].蚌埠医学院学报,2021,46(1): 87-90.
- [8]Soares KC,Jolissaint JS,McIntyre SM,et al.Hepatic disease control in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma correlates with overall survival[J].Cancer Med,2023,12(11): 12272-12284.
- [9]Lee S,Kang TW,Song KD,et al.Effect of microvascular invasion risk on early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery and radiofrequency ablation[J].Ann Surg,2021,273(3): 564-571.
- [10]Bai S,Yang P,Xie Z,et al.Preoperative estimated risk of microvascular invasion is associated with prognostic differences following liver resection versus radiofrequency ablation for early hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma[J].Ann Surg Oncol,2021,28(13): 8174-8185.
- [11]Granata V,Grassi R,Fusco R,et al.Intrahepatic cholangiocarcinoma and its differential diagnosis at MRI:How radiologist should assess MR features[J].Radiol Med,2021,126(12): 1584-1600.
- [12]李晓敏,张清恒,张海三.DCEMRI和DWI检查在术前诊断脑胶质瘤病变恶性程度中的应用价值[J].罕少疾病杂志,2024,31(1): 16-18.
- [13]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.原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J].中华肝胆外科杂志,2015,21(3): 145-151.
- [14]Entezari P,Riaz A.Intrahepatic cholangiocarcinoma[J].Semin Intervent Radiol,2020,37(5): 475-483.
- [15]Chen BB,Lin ZZ,Shao YY,et al.Early changes in DCE-MRI biomarkers may predict survival outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib failure: two prospective phase II trials[J].Cancers (Basel),2021,13(19): 4962.
- [16]周存凉,蒋小冬.MRI延迟期强化扫描与MSCT在诊断肝内胆管细胞癌中的应用[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(12): 103-105.
- [17]Hu LS,Weiss M,Popescu I,et al.Impact of microvascular invasion on clinical outcomes after curative-intent resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J].J Surg Oncol,2019,119(1): 21-29.
- [18]Xiang F,Wei S,Liu X,et al.Radiomics analysis of contrast-enhanced CT for the preoperative prediction of microvascular invasion in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma[J].Front Oncol,2021,11: 774117.
- [19]Lu WF,Chen PQ,Yan K,et al.Synergistic impact of resection margin and microscopic vascular invasion for patients with HBV-related intrahepatic cholangiocarcinoma[J].Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2021,15(5): 575-582.
- [20]Chen Y,Liu H,Zhang J,et al.Prognostic value and predication model of microvascular invasion in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study from China[J].BMC Cancer,2021,21(1): 1299.
- [21]Addeo P,Jedidi I,Locicero A,et al.Prognostic impact of tumor multinodularity in intrahepatic cholangiocarcinoma[J].J Gastrointest Surg,2019,23(9): 1801-1809.
- [22]Zhou Y,Zhou G,Zhang J,et al.Radiomics signature on dynamic contrast-enhanced MR images: a potential imaging biomarker for prediction of microvascular invasion in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma[J].Eur Radiol,2021,31(9): 6846-6855.
- [23]Ma X,Liu L,Fang J,et al.MRI features predict microvascular invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma[J].Cancer Imaging,2020,20(1): 40.
- [24]Tang Z,Liu WR,Zhou PY,et al.Prognostic value and predication model of microvascular invasion in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J].J Cancer,2019,10(22): 5575-5584.
- [25]周萌,周洋,张纯慧,等.肝内胆管癌微血管侵犯术前影像学诊断[J].放射学实践,2020,35(10): 1274-1277.
- [26]Yamada S,Morino Y,Imura S,et al.Prognostic prediction of apparent diffusion coefficient obtained by diffusion-weighted MRI in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma[J].J Hepatobiliary Pancreat Sci,2020,27(7): 388-395.

(收稿日期: 2023-09-19)

(校对编辑: 翁佳鸿)